

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

472

PAR
Raymond ROUBINET

Né le 6 Avril 1910, à Périgueux

Le
Benzolisme Professionnel

(Rôle des prédispositions individuelles. Leurs
rapports avec les carences en vitamine C.
Moyens et intérêt prophylactique de leur dépistage.)

Travail de l'Institut d'Hygiène Industrielle
(Prof. HEIM de BALSAC)

Président : M. LOEPER, Professeur

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS
7, Rue de Valois, PARIS-1^{er}

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR
Raymond ROUBINET

Né le 6 Avril 1910, à Périgueux

Le
Benzolisme Professionnel

(Rôle des prédispositions individuelles. Leurs
rapports avec les carences en vitamine C.
Moyens et intérêt prophylactique de leur dépistage.)

Travail de l'Institut d'Hygiène Industrielle
(Prof. HEIM de BALSAC)

Président : M. LOEPER, Professeur

J. PEYRONNET & Cie, ÉDITEURS
7, Rue de Valois, PARIS-1^{er}

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	TANON.
Médecine légale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	BALTHAZARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	Maurice VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	TROISIER.
Clinique de cardiologie	MATHIEU.
Assistance médico-sociale	LAUBRY.
	N....
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY-RADOT	} Clinique Chirurgicale.
SÉZARY	
BASSET	
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	} Clinique obstétricale.
VELTER	
ECALLE	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153316_0096

A MON PERE, A MA MERE

qu'ils trouvent ici le faible témoignage
de ma profonde affection, l'expression
de ma reconnaissance pour leurs efforts
et le bel exemple qu'ils m'ont donné,
d'une carrière de droiture et de travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

*Professeur de Clinique Médicale à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur*

qui a bien voulu nous faire le grand
honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur HEIM de BALSAC
*Directeur de l'Institut de Technique Sanitaire
et Hygiène des Industries
au Conservatoire National des Arts et Métiers
Directeur de l'Institut d'Hygiène Industrielle
et de Médecine du Travail à la Faculté*

qui nous a encouragé dans l'idée d'une thèse d'hygiène industrielle, nous a facilité l'accès des usines et permis ainsi la réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Marcel PERRAULT

*Médecin des Hôpitaux
Ancien Chef de Laboratoire à la Faculté*

qui nous a inspiré l'essentiel de cette thèse et guidé dans notre travail. Ses conseils judicieux nous ont été d'un précieux secours. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance pour sa grande bienveillance.

A MES MAÎTRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE POITIERS

DES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Docteur Soupault

Monsieur le Docteur R. A. Gutmann

Monsieur le Professeur Bezançon

Monsieur le Docteur Boidin

Monsieur le Docteur Babonneix

De l'Institut de Médecine Légale

De l'Institut d'Hygiène industrielle et de Médecine du Travail

De l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie de la Faculté

INTRODUCTION

Au cours de nos études des maladies professionnelles à l'Institut d'Hygiène Industrielle, deux faits nous ont paru dominer le problème actuel des intoxications benzoliques.

En premier lieu, c'est l'opposition paradoxale entre, d'une part, l'ancienneté des premières observations suivies de nombreuses études et, d'autre part, la fréquence malgré tout de plus en plus grande, ces dernières années notamment, d'intoxications benzoliques professionnelles trop souvent mortelles. Ces faits s'expliquent sans doute en partie, par un emploi de plus en plus étendu des benzols, dans des branches de plus en plus nombreuses de l'industrie. Mais on peut aussi se demander si, depuis qu'en 1861 Perrin a établi la notion de toxicité du benzène, on n'a pas considéré comme secondaire le côté pratique de la question : l'élaboration de mesures techniques et médico-légales de protection collective, basées sur une étude rationnelle chimique, toxicologique des solvants industriels et sur la connaissance approfondie de la clinique des intoxications, surtout dans leurs formes latentes.

En second lieu, nous avons été frappé par le rôle que jouent les prédispositions individuelles dans le déterminisme du benzolisme. C'est un fait d'observation courante, que les ouvriers supportent les vapeurs benzoliques de façon très inégales et que, même dans un atelier réputé salubre, des intoxications surviennent parfois, chez des sujets prédisposés. Les mesures de prophylaxie générale, encore imparfaites, ne suffisent donc pas, actuellement, à supprimer à elles seules le benzolisme. Il faut les compléter par une prophylaxie individuelle. Celle-ci nous a paru devoir être basée sur le dépistage et l'éloignement des benzols de ces sujets sensibles aux doses filées infimes, que

laissent encore pratiquement subsister dans l'air des ateliers nos dispositifs de protection et que tolèrent d'ailleurs sans dommages les individus normaux.

Il nous a donc semblé que ces prédispositions individuelles aux benzols, quelque peu mystérieuses, méritaient d'être approfondies ; que leur dépistage était la clef de la prophylaxie individuelle et pourrait rendre plus efficace la lutte contre le benzolisme professionnel.



Le plan de notre travail comprend deux grandes parties dictées par les deux remarques que nous venons de faire.

Dans la première partie, nous ferons une étude documentaire sur la chimie, la toxicologie des benzols, les formes cliniques des intoxications chroniques. Nous appuyant sur les données théoriques de ces chapitres, nous préconiserons diverses mesures pratiques de prophylaxie générale.

Dans la seconde partie, moins classique, nous nous attacherons au problème des prédispositions individuelles. Nous les étudierons une par une : tuberculose, grossesse, jeune âge, affections hépatiques, gastro-intestinales. Nous chercherons à pénétrer la nature intime de facteurs de sensibilité aussi disparates en apparence. Nous verrons, qu'en fait, ils se résument à une carence en vitamine C et nous confirmerons l'importance de cette carence, comme facteur de prédisposition au benzolisme.

Nous étudierons alors les moyens d'appliquer à la prophylaxie individuelle, le dépistage systématique des carences C par un test simple, maniable par le médecin d'usine.

Ayant choisi le test cutané au dichlorophénol-indophénol, de Rotter, nous étudierons sa valeur.

Nous donnerons enfin les résultats pratiques que nous avons obtenus, par cette méthode, dans un cas particulier de dépistage, à l'usine, du benzolisme latent et des prédispositions aux intoxications benzoliques.



Avant de commencer ce travail, qu'il nous soit permis

d'exprimer notre gratitude à tous ceux qui nous ont permis de le réaliser. Indépendamment du Professeur Heim de Balsac et du Docteur Perrault, qui nous ont soutenu de leur autorité et aidé de leurs conseils, nous devons remercier notre maître le Docteur Babonneix. Non seulement il a bien voulu nous faire profiter de son enseignement à l'Hôpital Saint-Louis, mais aussi, avec une grande bienveillance, il a mis à notre disposition son érudition et les ressources d'une documentation inestimable pour notre thèse. Nous exprimons aussi notre gratitude au Docteur Jean Lesure, qui a bien voulu nous accompagner au cours de nos visites d'usine et a pratiqué les examens hématologiques que nous rapporterons. Nous témoignons enfin notre reconnaissance au Comité Biologia. Grâce à son appui et par son intermédiaire, nous avons pu, avec le Docteur J. Lesure, faire les visites d'usines qui constituent la partie la plus originale de ce travail et nous avons toujours reçu le meilleur accueil dans ces établissements.

PREMIERE PARTIE

Généralités sur le Benzolisme professionnel

CHAPITRE PREMIER

ETUDE CHIMIQUE

Cette étude des intoxications benzoliques nous conduit tout d'abord à considérer un certain nombre de substances pour préciser leur nature chimique réciproque, leur toxicité et leur terminologie. Nous examinerons, d'une part, le benzène et les benzols eux-mêmes, corps voisins, d'autre part des produits différents, les essences de pétrole. Cette précision dans la définition exacte du corps toxique qui nous intéresse nous paraît importante en raison de la confusion qui règne encore dans les esprits à propos des termes benzène, benzols, benzine, essences de pétrole et de leur toxicité relative.

Cette confusion, qui s'est étendue même à quelques auteurs, a deux conséquences fâcheuses. Elle accroît d'abord les difficultés de l'étude des intoxications par les hydrocarbures. En présence de certaines observations on ne sait pas, en effet, à quel toxique attribuer les symptômes décrits, faute de définition chimique de la substance employée. Mais aussi et surtout cette confusion dans la

terminologie et la toxicité des hydrocarbures a provoqué des erreurs tragiques dans l'industrie par la substitution, sans avertissement, de produits très toxiques comme les hydrocarbures benzéniques à des solvants moins toxiques comme les essences de pétrole.

C'est ainsi qu'en 1932, huit personnes, employées dans une importante manufacture de chaussures de l'Est, moururent dans des hôpitaux de la région de syndromes hémorragiques dont l'étiologie avait passé inaperçue. Une enquête menée par le Professeur Heim de Balsac et le Docteur Agasse-Lafont révéla l'existence de 30 autres cas de purpura chez les ouvriers de cette usine et mit en évidence l'origine de cette véritable épidémie d'intoxications. Alors qu'on employait habituellement dans cette exploitation un solvant de la série des essences de pétrole, une commande mal rédigée avait, par erreur, mis entre les mains des ouvriers un produit à base d'hydrocarbures benzéniques, beaucoup plus toxiques.

Nous étudierons donc, en précisant leur nature respective : le Benzène, premier terme et le plus simple des carbures de la série aromatique; les benzols, qui sont à l'origine des intoxications professionnelles qui nous occupent; les essences de pétrole, corps tout différents, trop longtemps confondus avec les précédents, mais de toxicité beaucoup plus faible. Dans une discussion terminologique, nous attribuerons, à chacun de ces trois produits, un seul terme, en proposant l'élimination du mot benzine employé tour à tour pour désigner l'un ou l'autre et qui a créé entre eux un trait d'union regrettable.

Pour mieux situer dans la chimie organique les substances qui nous occupent, rappelons que les hydrocarbures se divisent en deux séries : la série aromatique et la série grasse.

La série aromatique, cyclique, comprend :

- des carbures benzéniques, de formule générale C^nH^{2n-6} : benzène et homologues;
- des carbures à 2 noyaux de benzène : naphtalène, anthracène.

La série grasse, linéaire, comprend :

- des carbures saturés (paraffines) de formule générale C^nH^{2n+2} : méthane, éthane, etc.;
- des carbures éthyléniques (oléfines) de formule générale C^nH^{2n} : éthylène, etc.;

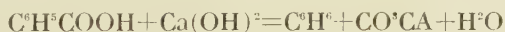
— des carbures acétyléniques de formule C^xH^{3x-2}

— des carbures terpéniques (térébenthine) de formule générale C^xH^{2x-4} série de transition.

Le benzène et les benzols, produits déterminants des intoxications professionnelles que nous étudions, sont des carbures de la série aromatique. Les essences de pétrole au contraire sont des hydrocarbures linéaires, nous avons déjà entre ces deux groupes de corps une première opposition chimique qui correspondra à une différence de toxicité.

LE BENZÈNE n'est classiquement pas considéré comme un produit industriel. Nous l'étudierons quand même, parce qu'il est le point de départ, le carbure le plus simple et le plus toxique de la série aromatique, le responsable des intoxications qui nous occupent. C'est en effet ce corps qui fait pour une grosse part, le danger des mélanges d'hydrocarbures commerciaux et un solvant industriel serait d'autant plus redoutable qu'il en contiendrait une plus forte proportion. A vrai dire d'ailleurs, le benzène pur est employé maintenant lui-même dans certaines industries : dans la préparation des produits halogénés du benzène et dans l'industrie des matières colorantes.

Le benzène fut découvert en 1825 par Faraday qui l'isola des produits de distillation d'un liquide résultant de la compression d'un gaz d'éclairage obtenu à partir de certaines huiles. En 1834 Mitscherlich l'obtint par chauffage d'un mélange d'acide benzoïque et de chaux en excès.



En 1842 Leigh signala sa présence dans le goudron, ce que confirmèrent Hoffmann et Mansfield. En 1866, Berthelot en réalisa la synthèse par polymérisation de l'acétylène qu'il chauffait au rouge sombre dans une cloche courbe : $3C^2H^2 = C^6H^6$.

Plusieurs formules de constitution ont été proposées mais celle de Kékulé est maintenant universellement adoptée. Elle fait du benzène, premier terme des carbures benzéniques, un hydrocarbure à chaîne fermée hexagonale, à trois doubles liaisons.

Propriétés physiques. — Le benzène, ainsi défini dans la nomenclature internationale de 1892 est un liquide incolore (la teinte jaunâtre qu'il présente quelquefois est due à une insuffisance de lavages). Il est mobile, très ré-

fringent, possède une saveur brûlante, une odeur aromatique, forte, mais que les ouvriers eux-mêmes déclarent pas désagréable. Sa densité est de 0,868 à 20°. Son point d'ébullition, sous une pression de 760 mm. de mercure, est de 80°18; il se solidifie à + 5°43 en gros octaèdres orthorhombiques et son indice de réfraction, à 20°, est de 1,50439; son point éclair est à —8°. Le benzène est extrêmement volatil, surtout s'il est chauffé. Ses vapeurs sont denses, environ trois fois plus lourdes que l'air, leur poids est de 3 gr. 25 par litre. Mélangées à l'air dans le rapport de 2,6 à 6 %, les vapeurs de benzène peuvent former des mélanges explosifs dangereux. Ces notions de grande volatilité, de forte densité, de danger d'explosion ont une grosse importance dans le conditionnement des ateliers en vue de leur salubrité et de leur sécurité. Le benzène est très inflammable et brûle avec une flamme lumineuse très fuligineuse.

Le benzène est très peu soluble dans l'eau : un litre dissout 0,82 cm³ de benzène. Par contre un litre de benzène peut dissoudre 2,11 cm³ d'eau. Sa solubilité dans les mélanges d'eau et d'alcool augmente avec le titre alcoolique, il est en effet soluble dans l'alcool absolu de même que dans l'éther, l'acétone, le chloroforme, le sulfure de carbone.

Propriétés chimiques. — L'acide picrique se dissout dans le benzène en formant une combinaison cristalline qui n'est pourtant pas stable. La chaleur au rouge le décompose en divers produits parmi lesquels l'hydrogène et le diphényle. Le chlore l'attaque directement, surtout au soleil, en donnant des dérivés d'addition et de substitution. Le brome agit moins énergiquement, l'iode s'y dissout sans entrer en combinaison. L'acide nitrique fumant l'attaque à froid en donnant des mono et dinitrobenzènes utilisés dans l'industrie des explosifs (sécurite-roburite). Lorsque ces nitrobenzènes sont réduits à leur tour en aniline ils constituent de très importants points de départ pour la préparation des colorants, des produits odoriférants, des explosifs, des produits photographiques, pharmaceutiques, etc... En partant du benzène on prépare aussi du benzène chloré, du mono et du disulfo-acide qui servent à la fabrication du phénol ou de la réorcline, autre point de départ pour l'obtention de colorants et de bakélites. Le benzène n'est pas un corps chimique saturé. S'il peut donc donner

des dérivés de substitution il peut aussi avoir des dérivés d'addition. Parmi eux, nous retiendrons un dérivé d'hydrogénation complète du benzène : l'héxahydrobenzène ou cyclohexane C_6H_{12} . Ce produit étudié par Launoy et Lévy-Brühl est particulièrement intéressant en raison de son action toxique plus faible que celle du benzène. Mais les propriétés chimiques, essentielles pour nous, qui ont provoqué son succès dans l'industrie sont les qualités de solvant du benzène. Il dissout en effet les corps gras, le caoutchouc, les gommes, la cire, la gutta-percha, diverses résines, le brôme, l'iode, le soufre, le phosphore, le camphre, diverses couleurs d'aniline et un grand nombre d'alcaloïdes (morphine, strychnine et quinine); il se mélange enfin en toutes proportions avec la plupart des solvants organiques.

Préparation. — On peut obtenir le benzène à l'état pur soit par congélation ou par distillation de l'acide benzoïque avec de la chaux, soit à partir de l'acétylène ou d'autres hydrocarbures aliphatiques. On le prépare aussi à partir de substances qui le contiennent. Nous verrons que le benzène se trouve dans certains pétroles, mais c'est à partir des goudrons de houille qu'on l'extraît le plus souvent par distillation. Il se trouve dans les produits les plus volatils que l'on recueille au-dessous de $150^{\circ}C$ et que l'on soumet à une distillation fractionnée. La purification est achevée en faisant cristalliser plusieurs fois le benzène par refroidissement et en séparant les cristaux de la partie liquide restante. Mais de cette façon on a de grosses difficultés à éliminer une impureté : le thiophène qui existe dans la proportion de 1/2 % dans le benzène ainsi préparé. Cet aperçu sur les carbures extraits de la houille par distillation nous amène à considérer les benzols, seconde étape de notre étude.

LES BENZOLS. — Il ne s'agit pas, ici, comme pour le benzène, d'un corps unique et bien défini, mais d'un mélange d'hydrocarbures aromatiques où le benzène joue un rôle capital par sa toxicité plus grande. Dans ce mélange les hydrocarbures entrent en proportions variables à l'infini constituant toute une série de produits voisins qui peuvent être nombreux et que nous appelons pour cela : « Les benzols ».

Composition. — Ces divers produits constituant des

benzols sont ceux qu'on obtient à la distillation en vases des goudrons de houille au-dessous de 200° . Rappelons que la distillation fractionnée du goudron sépare généralement plusieurs groupes de produits d'après leur point d'ébullition :

— L'huile légère, distillant à moins de 180° et contenant les eaux ammoniacales, le benzol léger (benzène et toluène), le benzol lourd.

— L'huile moyenne distillant entre 180 et 240° et contenant le benzol lourd, l'huile phénolique, l'huile à naphthalène.

— L'huile lourde ensuite, distillant entre 240 et 270° ; au delà distille l'huile à anthracène, le résidu, $2/3$ environ, formant le brai.

Nous allons essayer de définir et de classer les produits qui distillent au-dessous de 200° et dont l'ensemble constitue, nous l'avons dit, les benzols. Lorsqu'on opère le fractionnement des benzols, on obtient des produits dont les points de distillation sont différents et ont tendance à pivoter autour de 80° , de 110° et de 135 à 145° C. Ces portions s'appellent respectivement benzol, toluol, xylols (les xylols étant constitués par trois corps isomères). En continuant le fractionnement de ces portions, on obtient finalement pour la première un produit qui distille entre quelques dixièmes de degré vers 80° et qui répond à la formule chimique C^6H^6 , c'est le benzène. Pour la seconde portion on obtient en fin de rectification un produit qui distille entre deux degrés à 110° et qui a pour formule $C^6H^5CH^3$, le méthylbenzène ou toluène.

Si l'on poussait la rectification de la portion des xylols, passant de 135 à 145° , de façon à obtenir des produits à point d'ébullition constant, on pourrait séparer l'ortho, le méta et le para-xylène, dont le mélange forme les xylols $C^6H^4(CH^3)^2$. Au delà des xylols distillent le triméthylbenzène puis le solvant-naphta, que l'on recueille jusqu'à 200° . Ces différents palliers de la distillation des benzols sont quelquefois appelés benzols bruts I, II, III, IV. Le benzol I renfermant comme composant principal surtout du benzène, le benzol II étant constitué surtout de toluène, le benzol III de xylènes, le benzol IV de triméthylbenzène.

On voit donc que les termes : benzène, xylènes, toluène indiquent des produits chimiquement purs, possédant un point d'ébullition bien déterminé, alors que les termes

benzol, toluol et xylols se rapportent aux produits chimiques distillant entre des limites plus larges; par benzols on désigne souvent pratiquement l'ensemble des produits distillant au-dessous de 200° .

En moins grande quantité que les hydrocarbures benzéniques (benzène, toluène et xylènes), les benzols contiennent d'autres hydrocarbures (composés de la série aromatique) : naphthaline, phénols, crésols, pyrrol et aniline. Ils contiennent également du sulfure de carbone (0,2 à 1 %), du thiophène (0,1 à 0,2 %), du méthyl-disulfide, de l'acétonitrile, de l'amylène, etc...

Comme le thiophène et le sulfure de carbone peuvent gêner certaines opérations dans les industries qui utilisent les benzols on les détecte par diverses réactions. Le thiophène est révélé par une coloration bleue en présence d'isatine et d'acide sulfurique. Les benzols pourraient être débarrassés du thiophène par une réaction au sulfure mercurique (Denigès). Le thiophène est en effet précipité par le réactif mercurique à l'état de sulfate basique de mercure et de thiophène, qu'on sépare du benzol par filtration et distillation. La mise en évidence du sulfure de carbone s'opère par sa transformation en xanthogénate de cuivre insoluble, par action d'une solution alcoolique de potasse et d'une solution de sulfate de cuivre.

Extraction. — Les benzols se dégagent, nous l'avons dit, lors de la distillation de la houille en vase clos. Ils se retrouvent en partie dans le goudron qui se dépose dans les condenseurs, tels que les barillets, les tours de réfrigération, les jeux d'orgues, etc... et une autre partie, la plus importante, reste dans le gaz. Il y aura donc deux moyens de récupérer les benzols : soit par distillation du goudron, soit par débenzolage des gaz, gaz d'éclairage ou gaz des fours à coke.

a) *Distillation du goudron de houille.* — Lors de la distillation du goudron, on soumet le premier fractionnement, c'est-à-dire les huiles légères, à une distillation de dégrossissage dans un appareil à colonnes. On obtient, nous l'avons vu, le benzol léger et le benzol lourd qui seront ensuite purifiés.

b) *Extraction du gaz d'éclairage ou du gaz des fours à coke.* — Le principe est basé sur la propriété que possèdent les huiles de goudron de houille à point d'ébullition élevé

de dissoudre le benzol. Déjà en 1869 un brevet anglais basé sur ce principe couvrait un procédé d'extraction du benzol des gaz d'éclairage, mais il ne fut guère appliqué. Il faut dire que ce « débenzolage » enlève au gaz une grande partie de son pouvoir éclairant ce qui constituait, avant l'éclairage électrique, un gros handicap au développement de la méthode. Carvès eut plus de succès avec son procédé de lavage des gaz des fours à coke qu'il fit breveter en 1884 et que toutes les nouvelles cokeries qui se montèrent depuis, ont adopté. Le débenzolage du gaz d'éclairage, en France, n'était pas effectué jusqu'à la guerre de 1914-18, pour ne pas le priver de son pouvoir éclairant. Mais à cette époque, en raison des besoins en benzène, cette opération fut rendue obligatoire dans les usines à gaz, comme dans les cokeries. La mesure fut rapportée en 1918 mais rétablie en 1923. Aujourd'hui presque toutes les usines pratiquent la soustraction d'une partie des hydrocarbures légers du gaz de houille. Mais cette soustraction est cependant limitée à 15 grammes environ par mètre cube, car elle enlève au gaz à peu près 40 % de son pouvoir éclairant, tandis qu'elle ne diminue son pouvoir calorifique que de 6,5 à 7,5 %. La première soustraction a peu d'importance d'ailleurs, quand le gaz est brûlé dans un bec à manchon et surtout par suite de l'emploi de plus en plus réduit du gaz dans l'éclairage. Quant à la diminution du pouvoir calorifique elle est largement compensée par l'adjonction de gaz à l'eau.

L'extraction s'opère sur les gaz résiduaux, après la séparation des goudrons et de l'ammoniaque. Ces gaz, refroidis, passent dans une série de laveurs à huile de goudron, y abandonnent leur benzol et sont ensuite brûlés au-dessous des fours à coke et des chaudières à vapeur ou sont distribués comme gaz d'éclairage. Ces laveurs à huile de goudron sont constitués par des cylindres en fonte d'environ 10 à 15 mètres de haut sur 3 mètres de diamètre, complètement remplis de claies. L'huile ruisselle de haut en bas et rencontre les gaz à débenzoler qui arrivent en sens inverse. Plusieurs laveurs sont ainsi placés en série et effectuent une extraction rationnelle, c'est-à-dire que les gaz les plus épuisés passent dans les solutions d'huile de goudron les plus fraîches.

Dans l'industrie on emploie aussi d'autres laveurs que ceux à claies, les laveurs à cloches, par exemple. Le prin-

cipe est toujours le même : offrir sur le passage des gaz la plus grande surface de contact possible avec l'huile de goudron qui doit dissoudre les benzols. La température à laquelle l'absorption des benzols s'effectue le mieux gravite autour de 25°. Dans ces conditions l'extraction peut atteindre 90 % des benzols contenus dans les gaz. Lorsque les benzols dissous dans l'huile atteignent un maximum de 10 %, on soumet l'huile à la distillation dans un appareil à système continu. L'huile ruisselle du haut d'une colonne à plateaux vers le bas, à l'encontre d'un jet de vapeur qui entraîne les vapeurs de benzol vers un réfrigérant descendant, alors que l'huile débenzolée, chauffée par la vapeur, va se refroidir en réchauffant à contre-sens l'huile qui doit encore être débenzolée. L'huile débenzolée recommence son cycle d'extraction dans la batterie des laveurs.

Au lieu de soumettre les huiles à la distillation que nous venons de décrire, on peut, d'après Raschig, en retirer les benzols par le vide. Depuis quelques années, également, on fait le débenzolage des gaz par le froid. Ce procédé est basé sur le principe suivant : la tension de vapeur, ou le nombre de grammes de benzols pouvant exister dans 1 m³ de gaz, diminue fortement avec la température. Par exemple un mètre cube de gaz d'éclairage qui contient environ 30 gr. de benzols à la température normale n'en a plus que 3,8 gr. à — 40° C et à — 50° C il n'y a pas plus de 1, 2 gr. de benzols par m³. En France, actuellement, on fait passer le gaz d'éclairage sur du charbon actif qui absorbe le benzol. Celui-ci est ensuite récupéré en chauffant modérément le charbon. On obtient ainsi le « benzol brut », par opposition au « benzol léger » extrait des goudrons de houille.

Rectification. — Mais ces benzols « légers » ou « bruts » subissent, avant d'être livrés à l'industrie, une purification relative. Pour enlever les phénols et les huiles acides qu'ils peuvent contenir, on lave ces benzols avec une lessive de soude dans de grands laveurs en fer, coniques, munis d'un mélangeur. Pour enlever les bases pyridiques, on procède ensuite à un lavage à l'acide sulfurique, dans des laveurs analogues mais revêtus de plomb. Le produit ainsi lavé contient encore un peu d'humidité qu'on enlève en le traitant avec 1 % d'acide sulfurique à 60° Bé. Comme le benzol brut contient d'ordinaire des composés non saturés, comme par exemple le cyclopentadiène, l'hexane, l'heptane, les hydrobenzols et le thiopène, on le soumet à un

traitement plusieurs fois répété à l'acide sulfurique à 2%.

Les benzols sont ensuite fractionnés dans de grands alambics munis de colonnes à grand rendement et on obtient le produit industriel qui possède les propriétés chimiques, d'excellent solvant en particulier, que nous avons développées au chapitre du benzène et sur lesquelles nous ne reviendrons pas. Ces benzols livrés à l'industrie correspondent à divers types commerciaux dont les principaux sont :

a) Le benzol 90 (dont 90 % distillent au-dessous de 100° et le reste entre 100 et 120° C). Il renferme de 80 à 85 % de benzène, 13 % de toluène et de 2 à 5 % de xylène ainsi que de petites quantités d'impuretés : sulfure de carbone, pentane, thiophène et des traces d'eau. C'est le produit couramment utilisé par les teinturiers-dégraisseurs. En soumettant ce benzol commercial, à 90 %, à un dernier lavage suivi d'un nouveau fractionnement, on obtient du benzène qui contient d'ailleurs encore du thiophène, du sulfure de carbone, des traces de toluol et de la paraffine en quantités minimales.

b) Le benzol 50 (dont 50 % distillent au-dessous de 100° et le reste entre 100 et 140° C). Il contient de 40 à 50 % de benzène; le reste étant constitué par le mélange des homologues supérieurs et des impuretés.

c) Le benzol O dont rien ne distille avant 100° et qui contient environ 15 % de Benzène, 75 % de Toluène et 10 de xylols. On trouve aussi, dans le commerce, du benzol qui ne contient pas du tout de benzène et dont la composition est à peu près la suivante : toluol 25 %, xylol 70 %, homologues supérieurs 5 % et enfin le solvant-naphta qui est un benzol lourd et n'est composé que d'homologues supérieurs (95 %) et de xylol (5 %).

Nous avons là un exemple de produits appelés tous « benzols », qui contiennent des proportions différentes de benzène c'est-à-dire de « principe toxique ». Pour certains d'entre eux, le qualificatif de « benzol 90 » et de « benzol 50 », qu'il est utile de connaître, nous renseigne sur leur danger. Mais nous l'avons dit, il peut exister une grande quantité de « benzols » qui contiennent une proportion de benzène non précisée à l'industrie qui l'emploie. Nous voyons là déjà une lacune à combler : l'indication de la teneur en benzène des benzols utilisés industriellement.

Avant de terminer ce paragraphe sur les benzols, ajou-

lons que s'ils existent, comme nous venons de le développer, dans les produits de distillation de la houille, qui constituent leur principale origine, ce n'est pas la seule. On trouve ainsi des traces de benzols dans le goudron et surtout les gaz de distillation de la tourbe. Enfin certains pétroles contiennent, suivant leur origine, des quantités variables de produits benzoliques. Cette notion nous conduit à l'examen des essences de pétrole, troisième et dernier terme de notre étude chimique des hydrocarbures.

LES DÉRIVÉS DU PÉTROLE. — L'étude de ces carbures, dont la presque totalité appartient, nous l'avons signalé, à la série grasse linéaire, pourrait paraître sortir du cadre de ce travail sur les benzols (que nous avons situés, dans la série aromatique, cyclique). Nous croyons pourtant utile de nous y arrêter, pour plusieurs raisons. Tout d'abord parce qu'on a longtemps confondu ces substances avec les dérivés benzoliques, auxquels nous voulons au contraire les opposer, par leur nature différente et leur toxicité moindre. Mais surtout parce que certains pétroles, ceux de Bornéo en particulier, ne contiennent pas que des hydrocarbures gras, mais fournissent par distillation, des huiles légères, riches en benzène. Comme nous proposerons comme mesure prophylactique des intoxications benzoliques, dans certaines industries, la substitution de dérivés des pétroles aux carbures benzoliques, il ne faudrait pas méconnaître l'existence de carbures cycliques dans certains pétroles, sous peine de retomber dans le même danger. De plus par un nouveau procédé de traitement des pétroles, le « cracking », leurs hydrocarbures gras peuvent donner des benzols et du toluène. Enfin un débouché actuel, de plus en plus important pour les benzols, est la carburation. On a reconnu que les benzols donnent de meilleurs résultats que les essences de pétrole ordinaires pour les moteurs poussés en raison de l'amélioration qu'ils apportent aux propriétés antidétonantes du carburant. Lorsque l'essence employée n'est pas appropriée, en effet, au moteur, il se peut que la compression dépasse une certaine limite et que la combustion du mélange explosif produise une détonation. On dit alors, de façon courante, que le moteur « cogne ». Les oléfines et les carbures aromatiques ayant des propriétés antidétonantes remarquables, on les incorpore parfois en très fortes proportions aux essences de carburation; dans le même but on

leur ajoute parfois d'autres produits antidétonants tels que le plomb tétraéthyle et le fer pentacarbonyle. Ainsi en Allemagne 75 % de la production des benzols passaient il y a peu de temps à la carburation. Les essences ordinaires pour automobiles contiennent en général de 5 à 10 % de benzols, et les essences spéciales, les supercarburants, en contiennent 40 et en ont même contenu 50 %. Nous voyons donc la possibilité, pour un ouvrier, d'employer à son insu des produits benzoliques, même en utilisant des dérivés des pétroles où l'on ne s'attendrait pas à en trouver. Nous voyons aussi d'une façon plus générale la nécessité pour les producteurs de solvants, de mettre en garde l'employeur en indiquant toujours la proportion de benzol contenu dans les produits qu'ils vendent. Nous voyons enfin l'utilité inattendue de l'étude des dérivés des pétroles dans ce travail sur les benzols.

Origine. — Nous rappellerons brièvement l'origine des pétroles au sujet desquels deux théories s'affrontent :

L'hypothèse de « l'origine minérale » est basée sur les expériences de Moissan d'une part (formation de carbures métalliques par l'action de l'anhydride carbonique sur les métaux alcalins) et sur celles de Sabatier-Senderens d'autre part (hydrogénation des métaux alcalins par action de l'eau en présence d'un catalyseur, le nickel pulvérulent). Les défenseurs de cette hypothèse supposent que des carbures métalliques existent dans les profondeurs de la terre et donnent naissance sous l'action des eaux d'infiltration, à des hydrocarbures acétyléniques à courte chaîne. A partir de ces premiers termes, des produits saturés à chaîne de plus en plus longue et de plus en plus complexe se formeraient par condensation et polymérisation, sous l'action d'agents physiques, à l'intérieur de la terre. Mais on peut objecter à cette hypothèse qu'on n'a pas encore trouvé dans le sol de carbures métalliques, ni acétyléniques, ni de carbures de métaux alcalins.

Aussi la théorie de « l'origine organique » est elle plus généralement admise. D'après Engler, un des principaux défenseurs, des quantités énormes d'animaux et de végétaux préhistoriques auraient été enfouies lors d'un effondrement de l'écorce terrestre et se seraient décomposées lentement à l'abri de l'air, peut-être sous l'influence de germes anaérobies. Les matières azotées et sulfurées étant détruites, les matières grasses auraient subi une saponifi-

cation au contact de l'eau, sous l'influence de la pression et de la température qui existent à l'intérieur de la terre. Le groupement carboxyle aurait disparu et l'hydrocarbure de chaîne identique, mais avec un carbone en moins aurait été ainsi libéré. Cette théorie a l'avantage d'expliquer le pouvoir rotatoire de certaines essences (par la présence de substances organiques végétales, les polystérols ou animales, la cholestérine). Elle semble enfin confirmée par la présence de composés azotés et souvent de débris d'animaux marins dans les huiles minérales.

Composition. — La composition des pétroles est variable suivant le lieu d'extraction de la terre. Du seul point de vue chimique on peut considérer parmi les constituants des pétroles :

1° Des hydrocarbures saturés de la série des paraffines. Ce sont des hydrocarbures de formule générale $C^n H^{2n+2}$ et qui comprennent un grand nombre de substances, depuis le méthane CH^4 jusqu'au décane $C^{10} H^{22}$ en passant par l'éthane, le propane, le butane, le pentane, l'hexane, l'heptane, l'octane et le nonane.

2° Des hydrocarbures non saturés qui comprennent eux-mêmes deux séries : celle des oléfines d'une part de formule générale $C^n H^{2n}$ (éthylène, propylène, etc.) et série des acétyléniques d'autre part, de formule $C^n H^{2n-2}$ (acétylène, allylène, etc.).

3° Des hydrocarbures cycliques de la série des Naph-tènes, de formule générale $C^n H^{2n}$ (paraffines et oléfines cycliques) comprenant le cyclo-propane, cyclo-pentane, cyclo-hexane, etc.

4° Des hydrocarbures aromatiques de formule générale $C^n H^{2n-6}$ et dont nous avons étudié les principaux : benzol, toluol et xylol.

Quant à la classification des pétroles suivant leur lieu d'origine, notons que les pétroles d'Amérique sont constitués surtout par des hydrocarbures saturés de CH^4 à $C^{16} H^{34}$. Ceux de Russie sont formés surtout de naph-tènes. Les pétroles de Roumanie sont des mélanges d'hydrocarbures saturés, naph-téniques et aromatiques, intermédiaires entre les pétroles de Pensylvanie et du Caucase. Enfin certains pétroles comme ceux des Indes Néerlandaises, de Birmanie et du Japon sont des mélanges d'hydrocarbures aromatiques qu'on peut facilement séparer. Ceux de Bornéo, en particu-

lier, renferment des quantités importantes d'hydrocarbures benzéniques.

Mais la composition des pétroles peut varier aussi d'un forage à l'autre, même si ceux-ci ne sont distants que de quelques dizaines de mètres. Ce fait se trouve expliqué par la théorie d'Engler qu'il confirme, mais a pour conséquence une grande variation dans la teneur en hydrocarbures des dérivés des pétroles.

L'extraction des Essences. — Elle s'opère à partir des pétroles, de différentes façons :

a) Soit par récupération des essences gazeuses qui s'échappent quelquefois en grandes quantités lors du forage des puits. Ces essences sont récupérées soit par compression et refroidissement, soit par absorption sur du charbon actif.

b) Soit par distillation fractionnée du pétrole brut, jaillissant spontanément du sol ou pompé hors du gisement. Ce pétrole brut, souvent émulsionné à de fortes quantités d'eau, qui contiennent elles-mêmes en solution divers sels minéraux, doit être déshydraté. Cette opération se fait soit par décantation, soit par centrifugation ou par l'emploi d'un champ électrique réalisé par un courant alternatif de haute tension dans un appareil Cottrel. Le pétrole est alors soumis à une distillation qui permet de recueillir :

A) *Des produits légers :*

1° Des gaz et des vapeurs difficilement condensables (propane, butane, pentane), que le liquide froid tient en solution.

2° L'éther de pétrole, distillant de 45 à 70°, composé surtout de pentane et d'hexane.

3° Les essences de pétrole distillant de 70 à 120° composées surtout d'hexane; c'est l'essence d'automobile, la gazoline, distillant vers 80°, qui peut en outre renfermer les produits benzéniques lorsque les pétroles en contiennent; la ligroïne et le naphte commercial. C'est dans ce pallier de distillation que se trouvent l'essence de nettoyage, l'essence pour vernis, pour extraction, pour la dissolution du caoutchouc.

B) *Les pétroles lampants* qui distillent entre 150 et 270°.

C) *Les produits lourds :* gazoils et mazout qui distillent

de 270 à 400° et donnent les huiles de graissage, les paraffines, le brai et le coke de pétrole.

La distillation du pétrole brut a un rendement relativement faible en produits légers. Comme ces essences sont les dérivés les plus chers en raison du développement mondial de la motorisation on a cherché à transformer les produits de valeur commerciale médiocre ou les produits lourds en produits dont les demandes sont de plus en plus grandes : les essences. On y est arrivé par deux procédés : le Cracking et la Berginisation.

LE CRACKING. — Découvert par un ouvrier américain, ce procédé consiste à diviser (cracker) les produits lourds des pétroles lampants (gazoils, mazouts, huiles de paraffines, etc.), en produits plus légers, à molécules plus simples. L'opération s'accomplit suivant un grand nombre de techniques ayant comme principe soit l'action de hautes températures (450 à 600°) ou de fortes pressions (de 5 à 10 atm.) en présence de catalyseurs, le chlorure d'aluminium surtout. Les essences ainsi obtenues n'ont pas la même composition. Elles varient évidemment avec la composition des pétroles d'origine, mais aussi avec la technique de cracking adoptée. On procède en effet à un mode opératoire différent suivant le produit final que l'on désire obtenir : on cracke ainsi sur oléfines, sur carbures saturés ou même aromatiques. Alors qu'une augmentation de pression donne un plus fort rendement en carbures saturés, une augmentation de température aboutit à des produits gazeux surtout et améliore le rendement en carbures aromatiques. Pour la prophylaxie des intoxications benzoliques, retenons cette notion d'un enrichissement en produits aromatiques des essences, obtenues par cracking à partir de pétroles, composés uniquement d'hydrocarbures gras.

LA BERGINISATION, du nom de son inventeur, Bergius, est un second procédé destiné à produire des hydrocarbures légers, essences de carburation surtout, à partir de la houille. Il consiste à solubiliser la houille puis à cracker et hydrogéner les huiles lourdes, les goudrons, soit à la pression ordinaire en présence d'un catalyseur (fer ou nickel réduit), soit à des pressions aussi élevées que possible, 400 ou 500°. Ce procédé, qui prend de plus en plus d'extension en Allemagne, peut avoir une grosse importance en cas de

conflit et de blocus d'un pays, pauvre en gisements pétroliers mais riche en bassins houillers.

Avant d'être livrées au commerce ces essences subissent, comme les benzols, un raffinage. On commence par extraire les composés oxygénés, azotés et sulfurés, puis on soumet les essences à l'action de l'acide sulfurique et de la soude, ensuite, jusqu'à neutralité complète, dans de grands réservoirs revêtus de plomb où un jet d'air comprimé réalise un brassage convenable. On procède enfin à une distillation fractionnée qui donne de 40° à 60°, les éthers de pétrole, utilisés comme solvants, mais aussi pour la préparation de produits colorants, d'émaux, de vernis celluloseux. Les gazolines distillent de 30 à 80°, les essences de pétrole de 60° à 140°. Parmi ces dernières les plus légères sont employées dans l'industrie pour le dégraissage, l'extraction des huiles de graines, les diverses extractions des os et des laines brutes. Des plus légères aux plus lourdes (140°) ces essences peuvent toutes entrer dans la préparation des solutions de caoutchouc.

La notion pratique intéressante à retenir dans ce travail sur les intoxications benzoliques est la constitution habituelle des essences de pétrole, composées ordinairement de carbures gras. Elles ne provoquent par conséquent pas les intoxications qui nous occupent, tout au moins, tout en ayant les principales des qualités industrielles des solvants benzoliques. Mais aussi, il faut avoir présente à la mémoire la présence possible, dans certaines essences, de carbures aromatiques, soit qu'ils existent déjà dans les pétroles d'origine, soit qu'ils aient été créés par le cracking, soit qu'ils aient été ajoutés aux essences de carburation pour en améliorer les qualités antidétonantes.

DISCUSSION TERMINOLOGIQUE. — Ce troisième paragraphe pourrait, a priori, paraître superflu. Dès 1924 en effet, le professeur Heim Balsac s'est attaché avec Agasse-Lafont et Feil à préciser la nature et la terminologie des solvants volatils. Mais pourtant, depuis, en 1932 il y a eu la méprise de l'usine de chaussures de la région de l'Est dont nous avons signalé la catastrophe avec ses 8 morts et ses 30 intoxiqués. Il vient d'y avoir enfin, tout récemment, au Mans, dans une fabrique de masques à gaz, une intoxication collective qui remet à l'ordre du jour l'importance de cette question de terminologie.

Il ne paraît plus y avoir de confusion en fin de ce chapitre après avoir défini par un seul terme chacune des trois substances que nous avons étudiées. Le benzène est un corps bien défini, pur, de laboratoire, hydrocarbure cyclique, de formule C^6H^6 ; les benzols, produit industriel, sont un complexe d'hydrocarbures surtout benzéniques (benzol, toluol, xylols, etc.); les essences de pétrole sont des produits tout différents, complexes d'hydrocarbures de la série grasse, en général, contenant dans les circonstances particulières et limitées que nous avons signalées, des dérivés benzéniques.

Mais cette simplicité réelle devient en pratique une obscure confusion, par suite de l'emploi d'un quatrième terme, celui de benzine. On a, en effet, successivement désigné sous ce terme, tantôt le benzène lui-même, dont la nomenclature scientifique en a fait un synonyme; tantôt, on a défini par là le benzol et l'on a cru pouvoir parler de « benzines brutes ou rectifiées » en qualifiant ainsi les benzols. On a aussi dénommé benzine, le benzène obtenu par rectification de certains pétroles, par opposition au benzène obtenu à partir de la houille. Enfin, on a appelé à leur tour benzines, les dérivés légers des pétroles (essences minérales, de carburation, etc.). Cette dernière appellation, d'ailleurs, serait peut-être la plus justifiée du fait que dans 18 pays et en particulier en Russie, en Allemagne, en Belgique, en Alsace même, on désigne par « Bichtbenzin », « Benzin » ou même simplement « benzines », les essences de pétrole. Elle conviendrait théoriquement mieux, en tous cas que l'attribution du terme benzine au carbure C^6H^6 contraire aux principes de terminologie donnés lors du Congrès de Chimie de Paris en 1899.

C'est pourquoi certains auteurs ont voulu, avec raison, conserver le sens de dérivés des pétroles au mot benzine et si nous gardions le terme, ce serait avec cette affectation.

Mais pourtant ce sens lui-même est en opposition avec les textes officiels, tout d'abord. La loi du 1^{er} février 1931 sur les maladies professionnelles, d'ailleurs récemment modifiée, indiquait dans le chapitre du benzolisme professionnel, les maladies causées par la « benzine brute ou rectifiée à formule C^6H^6 ». D'autre part, cette terminologie ne correspond pas, non plus, à l'habitude du sens commun français, qui a coutume d'aller acheter chez le droguiste de « la benzine à détacher », qu'il considère comme un produit benzé-

nique. Il semble que la découverte de caractères physiques communs (point d'ébullition, qualités de solvants, etc.) et la coexistence d'impuretés communes (carbylamine, sulfure de carbon, thiophène) soient à l'origine de l'extension du terme « benzine » aux essences de pétrole; cette appellation étant primitivement réservée aux produits benzéniques. La similitude relative des propriétés industrielles est le danger, par la tentation, qu'on peut avoir, de remplacer un produit par l'autre, si l'on n'est pas averti de la toxicité plus grande des dérivés benzéniques. Que faire pour éviter cette confusion, des usagers surtout, entre les dérivés benzéniques et ceux du pétrole, réunis artificiellement par ce terme commun benzine? Plutôt que de se faire le champion de l'attribution du terme de benzine à l'une ou l'autre des deux séries d'hydrocarbures, en accusant d'erreur ceux qui soutiendraient une thèse différente de celle que nous aurions adoptée, il nous paraîtrait plus logique de supprimer complètement l'emploi du mot benzine et de n'utiliser que le terme d'essences à propos des dérivés des pétroles. Si l'on reproche à ce terme « d'essence » un manque de précision, ou l'attribution d'un sens antérieur différent, pourquoi ne pas créer un néologisme tel que « pétrolines » qui indiquent clairement l'origine du produit. L'appellation « essences » qui nous a servi dans notre texte à désigner les produits légers émis lors de la distillation des pétroles a, de plus, l'avantage d'être d'étymologie plus française que le mot benzine.

Dans notre texte il ne sera question que de benzène, de benzol et d'essences de pétrole correspondant aux définitions que nous en avons données. Le premier entraînant rarement des intoxications professionnelles mais surtout des accidents de « benzénisme » le benzène n'étant pas d'usage industriel courant. Le second provoquant les accidents « benzoliques » qui nous intéressent, les derniers pouvant entraîner des troubles spéciaux que nous appellerons avec le Professeur Duvoir « pétrolisme » professionnel.

CHAPITRE II

ETUDE TOXICOLOGIQUE

Nous abordons là un chapitre de transition. Les premiers paragraphes nous maintiennent en effet dans l'ambiance chimique du chapitre précédent en définissant la toxicité absolue ou relative des hydrocarbures aromatiques et gras. Les derniers paragraphes, au contraire, étudiant l'action toxique des hydrocarbures et l'anatomie pathologique de l'intoxication, nous annoncent déjà le chapitre suivant, l'étude clinique.

TOXICITÉ DES BENZOLS

Cette notion est fort ancienne. En 1854, Raynal, d'Alfort, notait l'action toxique du benzène sur des animaux en expérimentation à l'Ecole Vétérinaire, chevaux en particulier. Dès 1861 Perrin avait attiré l'attention sur la toxicité, chez l'homme, de produits qu'il appelait « les benzines ». En 1869 Benech étudia de nouveau cette question et Gabalda, la même année, consacra sa thèse à ce sujet. Mais les travaux furent d'abord prisonniers de la confusion des termes et ne purent pendant longtemps se mettre d'accord sur la toxicité relative des constituants des benzols.

Le principe toxique. — Il a été cherché tour à tour soit dans les hydrocarbures benzéniques composant les benzols, soit dans leurs impuretés. Parmi celles-ci, il se trouve des substances tellement nocives, comme le thiophène et surtout le sulfure de carbone, que l'on a cru pouvoir établir une échelle de toxicité des produits benzoliques suivant leur taux d'impuretés. Le benzène pur, obtenu par distillation de l'acide benzoïque en présence de chaux, serait ainsi moins

toxique, pour certains, que les benzols pour lesquels vient s'ajouter ce supplément toxique que constituent les impuretés.

Parmi les auteurs qui ont attiré l'attention sur le rôle possible des impuretés, citons Harmigton, Batchelor, puis Lewin et Lehmann qui ont expliqué par la présence des impuretés, la toxicité plus grande des benzols bruts par rapport aux produits raffinés. Mais c'est Mac Cord, surtout, qui s'est occupé de cette question. Il a étudié sur le lapin, par inhalation, l'action toxique de chacune des impuretés : thiophène, sulfure de carbone, méthyl-disulfide, acétonitrile, amylène. Pour aucune de ces substances il n'a pu trouver une action toxique comparable à celle des benzols. De plus ce raisonnement qui attribue une augmentation de la toxicité des benzols à la présence des impuretés ne tient compte que d'un facteur de toxicité. En se basant, au contraire, sur la volatilité, pour établir une échelle de nocivité, on arrive à un classement opposé. Par rapport aux benzols alourdis par leurs impuretés, le benzène, plus volatil qu'eux, serait, selon ce point de vue, plus toxique.

Toxicité relative des hydrocarbures benzéniques. — Elle a été elle-même l'objet de multiples discussions. D'ailleurs, si les conclusions de certains auteurs sont quelquefois divergentes, cela tient sans doute au fait qu'ils ont utilisé des techniques d'expérimentations différentes : voie d'introduction du toxique, composition du produit employé, animal et test de toxicité adoptés varient souvent. Mais nous croyons surtout à l'absence de discrimination entre les intoxications expérimentales aiguës et chroniques pour expliquer ces divergences.

Nous pouvons ainsi décrire schématiquement deux phases, dans ces études sur la toxicité relative des hydrocarbures benzoliques : la première, qui attribue la plus grande toxicité aux homologues du benzène, ne considère que les intoxications aiguës en prenant la narcose comme test de toxicité. Dans la seconde période, qui fait du benzène le toxique majeur, on a découvert l'importance des intoxications chroniques et on s'est attaché à l'étude de l'action du benzène sur le sang et les organes sanguiformateurs.

1° Parmi les auteurs de la première phase, qui considèrent les homologues supérieurs du benzène comme les pro-

duits les plus toxiques, nous citerons Santesson et Lewin. Administrant le toxique, l'un par injections sous-cutanées, l'autre par inhalation, ils attribuaient la plus grande toxicité aux benzols qui provoquaient les accidents à doses plus faibles, que le benzène.

D'après Chassevant et Garnier, la toxicité des homologues du benzène dépendrait du poids moléculaire du composé, du nombre et de la position des substitutions. La toxicité des dérivés monosubstitués, toluène, éthylbenzène, serait toujours supérieure à celle du benzène. Celle des dérivés bisubstitués, par contre, serait la plus faible; les xylènes seraient donc moins dangereux que le benzène et le toluène; de plus, dans les xylènes, le dérivé ortho serait, toujours d'après ces auteurs, le moins toxique, devant les dérivés méta et para.

Lehmann aboutit à des conclusions analogues en se basant sur une série d'expérimentations sur le chat : étant donné que, chez cet animal, le temps nécessaire pour obtenir la narcose est égal aux $\frac{3}{5}$ avec le toluol, aux $\frac{4}{5}$ avec le xylol, du temps nécessaire pour qu'une concentration égale de benzol produise le même effet, Lehmann conclut que le toluol et le xylol sont plus toxiques que le benzol dans la proportion, le premier de $\frac{2}{5}$, le second de $\frac{1}{5}$.

Engelhardt et Estler expérimentant sur le lapin ou le chat et prenant comme test de toxicité la narcose profonde ou la mort de l'animal attribuent le plus de toxicité aux xylènes, devant le toluène et le benzène.

Certains auteurs, enfin, tels que Flury et Zernik (Schädliche Gase 1931) servent de transition entre les deux opinions opposées : pour eux la toxicité du benzol, du toluol et des xylols est sensiblement la même. Si leur poids moléculaire augmente en effet leur nocivité, il diminue parallèlement leur solubilité dans le sang.

2° Viennent ensuite les auteurs qui accordent la plus grande toxicité au benzène. Pour beaucoup et Winslow en particulier (*Journ. ind. Hyg.*, 1927), la notion de volatilité préside à la toxicité et le benzol, le plus volatil, est le toxique majeur devant le toluol, les xylols et plus loin encore le solvant-naphta qui est de beaucoup le plus lourd. C'est à cette notion de volatilité qu'il faut attribuer le fait, paradoxal en apparence, que les animaux soumis à l'expérimentation, présentent les premiers signes d'intoxication plus

tôt avec le benzène qu'avec les benzols commerciaux, malgré leurs impuretés.

Rambousek, expérimentant sur le chien, trouve que pour obtenir une narcose profonde, il faut trois fois plus de toluène que de benzène. Il en conclut que le benzène est trois fois plus toxique que le toluène. Ferguson, puis Meyer, expérimentant sur le rat, aboutissent à des résultats analogues. Pugliese, en 1922, comparant le benzène et les benzols commerciaux, conclut aussi à la plus grande nocivité du premier.

Selling, le premier a utilisé, comme test d'intoxication, les modifications hématiques, qu'il a rattachées à l'intoxication chronique. Ses travaux lui permettent de conclure à l'action toxique primordiale du benzène. Le toluène, en effet, n'entraîne pas comme le benzène, une agranulocytose mais seulement une diminution fugace des globules blancs rapidement régénérés par une moelle osseuse hyperplasique.

Batchelor ensuite, expérimentant en 1927 chez le rat, par inhalation, aboutit à des résultats analogues. D'après cet auteur, la dose narcotique pour le toluène et le xylène est de 5 mgr. par litre. Mais à doses plus faibles, l'action narcotique de ces produits est minime; leur retentissement sur la formule sanguine et la courbe de poids, pratiquement nul. Le benzène, au contraire, même à dose faible, de 1,5 mgs. par litre, provoque à la fin de l'expérience une forte leucopénie et une chute de poids importante.

Des observations cliniques récentes ont confirmé la similitude de l'action toxique, sur le sang, du benzène et de ses homologues supérieurs avec une toxicité moindre pour ces derniers. Hausser et Mlle Melitor ont eu l'occasion d'examiner des ouvriers manipulant les uns du toluène, les autres des xylols (héliographeurs utilisant des encres au xylol). Ils ont observé des modifications précoces de la formule sanguine, analogues à celles que provoque le benzène, mais plus légères.

Que conclure de ces travaux dont les résultats sont parfois si éloignés? Tout d'abord nous croyons légitime d'attribuer à la volatilité une importance dans la toxicité et à ce titre, le carbure toxique par excellence sera bien le benzène, suivi par les benzols les plus riches en produits volatils.

Quant aux impuretés : sulfure de carbone surtout et même thiophène, qui, d'après Thienne (Diss. Würzburg 1931) est toxique à plus faibles doses encore que le benzol, leur facteur nocif, certes, est indéniable. Mais dans les conditions industrielles habituelles, Köhn-Abrest les considère comme un élément secondaire et même négligeable. Les benzols, en effet, ne contiennent en général pas plus de 1 % de sulfure de carbone et ne dépassent guère eux-mêmes 50 mgr. par litre dans l'atmosphère des ateliers.

Nous basant sur les données cliniques de l'intoxication benzolique chronique, où le syndrome le plus constant est hématologique, nous ne pensons pas que les impuretés, ni les homologues supérieurs du benzène, soient la cause déterminante des cas d'intoxication chronique, ou du moins de leurs manifestation majeures, sanguines. Mais nous leur conservons une action toxique certaine, spéciale, qui peut se faire jour dans les intoxications aiguës accidentelles. Dans ce cas, des quantités importantes de benzols — et par conséquent d'impuretés, de toluène et xylènes — sont mises en jeu, provoquant des troubles complexes où domine une symptomatologie nerveuse qui serait peut-être leur apanage. Mais l'aspect clinique de l'intoxication chronique est tout différent, le syndrome dominant, qui est hématique, se retrouve en entier et fidèlement reproduit, dans les expérimentations faites à l'aide du benzène pur. Si bien que ces hémopathies des intoxications benzoliques chroniques, semblent une entité clinique toute particulière, spécifique du noyau benzénique.

L'apparition possible, au cours d'un traitement par les arséno-benzols d'un syndrome anémo-hémorragique semblable à celui que nous verrons survenir au cours des intoxications benzoliques professionnelles, semble confirmer cette notion d'une action toxique hématique, spécifique du noyau benzénique. Le fait même que l'on ait proposé, avec succès parfois, le benzène pur, comme traitement des leucémies, paraît être la contre épreuve de la démonstration d'une action élective du benzène sur le sang.

Mais à côté du syndrome hématologique, capital sans doute, qu'on note dans les intoxications professionnelles, il y a de nombreux autres troubles, souvent mal définis, qui l'accompagnent. Dans quelle mesure le supplément toxique apporté aux benzols par les impuretés, peut-il en être responsable? C'est là une question pendante, pour l'instant,

mais qui pourra être résolue, le jour où l'étude de l'action toxique isolée de chacune de ces impuretés sera complète.

En considérant seulement la manifestation sanguine, de beaucoup la plus habituelle de l'intoxication chronique, les benzols seraient donc d'autant plus nocifs qu'ils auraient une teneur plus grande en benzène, leur principe toxique. Nous voyons d'ailleurs que cette échelle de toxicité correspond à celle qu'on a établie suivant la notion de volatilité et qui classe : d'abord le benzol 90, puis le benzol 50 et enfin le benzol 0 dont la teneur en benzène et la volatilité vont en décroissant parallèlement. Même si la toxicité absolue des benzols se révélait, par suite des impuretés, supérieure à celle du benzène, par expérimentation sous-cutanée, par exemple, dans les conditions habituelles de l'industrie, où l'intoxication se fait par inhalation, les produits commerciaux, moins volatils, seraient encore moins dangereux que le benzène.

Une mesure prophylactique salutaire à l'industrie serait donc la substitution aux « benzols 90 » et « benzols 50 » de solvants plus pauvres en carbures benzéniques.

Les essences de pétrole, en éliminant celles que nous avons vu contenir des produits aromatiques, sont tout indiquées pour ce remplacement en raison de leurs qualités de solvant.

Toxicité relative des benzols et des essences de pétrole.

— Mais dans quelle proportion cette substitution serait-elle profitable du seul point de vue toxicologique. Quel est, autrement dit, le rapport de toxicité entre benzols et essences de pétrole? C'est là un problème intéressant à résoudre et nous croyons qu'il pourrait l'être par l'application à ces hydrocarbures du principe nouveau et séduisant de la toxicité biphasée. Cette notion, introduite par Lehmann, s'applique aux substances liquides émettant des vapeurs dans les conditions ordinaires de température et de pression. La toxicité biphasée est égale au produit de la toxicité relative par la volatilité relative des substances considérées. Mais, en ce qui concerne les benzols et les essences de pétrole, on se heurte à certaines difficultés. La toxicité relative de ces produits n'est pas, en effet, rigoureusement établie et serait d'ailleurs variable à l'infini étant donnée la multitude des mélanges possibles, des benzols comme des essences.

Aussi est-on obligé de s'en tenir pour l'instant à la

notion de toxicité relative qui a été étudiée notamment par Köhn-Abrest et Bamesreiter. Le premier considère les essences de pétrole comme étant dix fois moins toxiques que les benzols. Le second, sans fixer le rapport de toxicité, donne des indications expérimentales chez le chat. Bamesreiter utilise à cet effet des benzols, de l'éther de pétrole et l'appareil de Lehmann, grâce auquel on peut réaliser un courant d'air à taux constant de gaz toxique. Il divise arbitrairement l'évolution de l'intoxication en trois périodes : d'abord, la position en décubitus, puis la narcose légère, enfin la narcose profonde. Les doses respectives de benzols et d'essences de pétrole nécessaires à l'obtention de ces différents palliers, servent de terme de comparaison entre les deux produits. Pour la première phase, la dose liminaire de toxique est de 22 mgr. par litre de benzols, alors qu'elle est de 40 mgr. pour l'essence. La deuxième phase survient avec une teneur par litre d'air de 28 mgr. de benzols et de 60 mgr. pour l'essence.

Si nous traduisons ces données par des chiffres, nous voyons que le rapport des toxicités respectives des benzols et des essences est égal à $1/2$ environ. Des divergences entre ce rapport de toxicité et le précédent, il ne faudrait pas conclure à l'inexactitude de l'un d'eux. Nous ignorons en effet la composition des produits d'expérimentation. Peut-être que les essences et les benzols envisagés dans le premier cas n'étaient pas de même nature que ceux de Bamesreiter. L'animal d'expérimentation pouvait être différent et le chat présente peut-être une sensibilité spéciale aux essences de pétrole.

Devant la complexité et la diversité de ces essences qui rendent difficile et imprécise l'étude de la toxicité globale, essayons, comme pour les benzols, de définir la toxicité des constituants :

— Les hydrocarbures saturés de la série des paraffines. $C^n H^{2n+2}$, sont les moins toxiques. Nous rejetons les premiers : méthane, éthane, propane et butane qui, gazeux à la température ordinaire, n'existent pas dans les essences qui nous occupent. Les autres, par rapport au pentane, qui est le moins toxique et nous servira d'unité de comparaison, ont une toxicité relative de 2,5 pour l'hexane, 6 pour l'heptane et 10 pour l'octane.

— Dans les hydrocarbures non saturés, la série des oléfines présente une toxicité croissante avec le nombre

d'atomes de carbone et le nombre de doubles liaisons. Quant aux carbures acétyléniques, leur toxicité propre n'a pas été mise en évidence.

— Parmi les naphènes, nous retiendrons particulièrement le cyclohexane. Nous nous sommes déjà arrêtés, au cours de l'étude chimique du benzène, à ce produit d'addition hydrogénée : C^6H^{12} . Par rapport au pentane, le cyclohexane est cinq fois plus toxique, mais est beaucoup moins toxique que le benzène, trois fois moins environ. En raison de ses propriétés curieuses sur le sang et que nous verrons à l'action toxique, il semble que ce soit un des produits de substitution possible aux benzols, si ses qualités physiques de solvant sont suffisantes.

— La série des hydrocarbures aromatiques, enfin, composée de benzol, toluol, xylols nous est familière et constitue de beaucoup l'élément le plus toxique des essences qui en contiennent. Le benzol, en effet, par rapport au pentane qui nous a servi d'unité toxique et de terme de comparaison, est quatorze fois plus toxique. D'une façon générale, la toxicité des constituants des essences est déterminée par le nombre d'atomes de carbone entrant dans la molécule et par leur volatilité. Les pétroles légers (White spirit des teinturiers) et les pétroles lampants, sont des produits qui, malgré leur nombre élevé d'atomes de carbone, n'émettent que peu de vapeurs et ne sont pratiquement dangereux que pour la peau.

La notion capitale à retenir de cette fin de paragraphe sur l'étude des toxicités relatives des benzols et des essences de pétroles est tout d'abord la prédominance de la toxicité des premiers sur les secondes, dans un rapport peut-être inférieur à 1/10 mais sûrement important. De même il est à retenir que parmi les nombreux constituants des essences, les hydrocarbures aromatiques, lorsqu'ils s'y trouvent, sont les plus toxiques. Nous arrivons là à une conclusion parallèle à celle que nous avons faite à propos des benzols. Comme, par ailleurs, Lazarew a démontré que les divers constituants ne perdent en rien leurs propriétés toxiques lorsqu'ils entrent dans la formation d'un mélange, tel que les essences commerciales, nous voyons l'intérêt pratique qu'il y aurait à utiliser des essences spontanément, sans carbures aromatiques ou désaromatisées.

DOSES TOXIQUES

Ces doses varient suivant divers facteurs : la température, la voie d'introduction, le terrain et surtout, évidemment, le degré d'intoxication obtenu.

Intoxications aiguës. — Dans ce cas, les doses toxiques sont encore assez bien précisées par de nombreuses observations. Par ingestion, d'après Lewin, une dose de 9 à 12 gr. de benzols provoquerait rapidement la mort. Lehmann et ses collaborateurs ont apporté les résultats d'une courageuse expérimentation par inhalation, pratiquée sur eux-mêmes. Soumis pendant vingt minutes à une atmosphère contenant 10 gr. par m.³, soit en volume 3 à 4 %, Lehmann a ressenti des phénomènes légers d'irritation des voies respiratoires supérieures : châtouillements et sensation de chaleur trachéale. Un quart d'heure après la fin de l'expérimentation, le sujet ressentait encore un engourdissement général, une sorte d'apathie intellectuelle. Trois quarts d'heure après, l'haleine avait encore une odeur nette de benzols. Avec une concentration de 15 gr. par m.³, on aboutissait en 30 minutes à un état marqué de confusion mentale. La dose de 20 à 30 gr. par m.³ provoquait la syncope.

Pour Flury, 10 gr. par m.³ sont supportables pendant une demi-heure ou une heure; 24 gr. par m.³ deviennent dangereux après 30 minutes à une heure; 64 gr. par m.³ sont mortels en 5 à 10 minutes.

Aux Etats-Unis, la statistique du bureau des mines du Département de l'Intérieur donne les chiffres suivants de toxicité des benzols, par m.³ d'air :

— 5 à 10 gr. par m.³ : légers symptômes après plusieurs heures d'inhalation.

— 10 à 15 gr. par m.³ : dose sans conséquences dangereuses pendant une heure.

— 60 gr. par m.³ : dose rapidement mortelle, même après un court séjour.

Nous admettrons donc que la dose de 65 gr par m.³, est mortelle en 5 à 10 minutes.

Intoxications chroniques. — Là, les doses ne sont plus aussi rigoureusement établies. Winslow a trouvé de 0,64 à 16 gr. par m.³ dans des ateliers où s'étaient produites des intoxications. Legge a observé des cas d'intoxications à manifestations cliniques évidentes avec 1,75 gr. par m.³. Avec une teneur en benzols de 0,32 gr. par m.³, même dans

un atelier bien aéré, l'ouvrier court encore, pour certains, des dangers d'intoxication. Se basant sur le fait que l'air ne contient normalement pas de benzol, Kohn-Abrest considère une atmosphère comme toxique, dès qu'on peut y percevoir l'odeur des benzols. Cette conception repose sans doute sur un principe exact, mais son application est subordonnée à un trop grand nombre de facteurs subjectifs (différences de sensibilité, accoutumance de l'ouvrier) pour avoir une valeur scientifique. Même en admettant l'hypothèse de spécialistes à l'odorat sensible et particulièrement éduqués à la détection des odeurs de benzol, il serait bien difficile dans un atelier où cette odeur est constante, comme c'est le cas dans la pratique, de déterminer par des différences d'odeur, des différences de teneur de l'atmosphère en benzol.

Nous admettons donc que la concentration de 0,1 gr. par m.³ peut déjà, au bout d'un temps assez long, d'ailleurs, être cause d'une intoxication chronique.

Nous allons continuer ici le parallèle établi dans le paragraphe précédent, entre les toxicités relatives des benzols et des essences de pétrole, en étudiant à leur tour les doses toxiques des essences. Lehmann, qui avait personnellement expérimenté l'action toxique des benzols, répéta ses essais avec des dérivés de pétroles. Il se soumit donc à une atmosphère contenant, comme dans son premier essai sur les benzols, 10 gr. par m.³. Après 15 minutes d'expérience, il ne présentait aucun trouble et son haleine perdait rapidement toute odeur d'essences. Après un séjour de 20 minutes dans une atmosphère à 20 gr. d'essences par m.³ à peine présentait-il une irritation nasale. Une pareille dose de benzol aurait provoqué des accidents lipothymiques marqués.

A la suite de ces expériences, Lehmann et Hess ont établi l'échelle suivante de toxicités d'atmosphère :

— 10 gr. par m.³ permettent une tolérance de 6 heures sans signes d'intoxication.

— 20 gr. par m.³ peuvent être tolérés pendant une demi-heure ou une heure sans danger.

— 25 à 30 gr. par m.³ pendant une demi-heure ou une heure, peuvent être mortels.

— 30 à 40 gr. par m.³ sont mortels quelquefois immédiatement.

Le Département de l'Intérieur des Etats-Unis donne comme pour les benzols, des doses toxiques pour les essences :

— 0,3 litre de vapeurs par m.³, permettent de percevoir l'odeur d'essences.

— 11 à 22 litres de vapeurs par m.³, seraient dangereux même pendant une courte exposition.

— 24 à 30 litres de vapeurs par m.³, constitueraient la dose rapidement mortelle.

Enfin nous citerons les expériences faites par Félix sur des condamnés incarcérés dans une prison de Bucarest. Pour lui l'inhalation de 5 à 10 gr. d'essences pendant 7 à 10 minutes provoque : une inflammation des conjonctives, une sensation de chaleur rétrosternale, des nausées, des vertiges et de la somnolence. Une dose de 20 à 40 gr. inhalée en 8 à 10 minutes entraîne un sommeil anesthésique.

Ces observations sont intéressantes, par leur diversité même. Si les travaux de Félix semblent conclure à une toxicité des essences supérieure à celle qu'ont signalée d'autres auteurs, peut-être s'agissait-il, dans ces essais, de produit contenant des carbures aromatiques. Cette imprécision dans la composition des substances utilisées dans les expériences citées, a conduit Lazarew à considérer la toxicité propre des diverses séries de constituants des essences de pétrole. Les essais ont été faits sur la souris blanche et ont permis de donner les dose toxiques suivantes :

a) Hydrocarbures saturés de la série des paraffines. La mort est obtenue en 30 minutes dans une atmosphère chargée de 377 gr. par m.³ pour le pentane. Avec l'octane, il faut 3 heures pour obtenir la mort dans une atmosphère contenant 63 gr. par m.³.

b) Hydrocarbures non saturés. Dans la série des oléfines, il faut 2 heures pour obtenir la mort de la souris dans une atmosphère contenant 150 gr. par m.³ d'éthylène. Dans la série des acétylènes il faut 5 à 10 minutes à 530 gr. d'acétylène par m.³ pour tuer la souris.

c) Série des naphènes (paraffines et oléfines cycliques), nous citerons le cyclohexane dont nous avons déjà parlé. Deux heures sont nécessaires, pour obtenir la mort de la souris dans une atmosphère à 70 gr. par m.³.

d) Série des Hydrocarbures aromatiques : dans la même série d'expériences il faut deux heures pour l'intoxi-

cation mortelle de la souris avec 45 gr. par m³ de benzol.

Wolf, Ebstein et Risignes, en 1933, ont étudié la toxicité propre des essences de pétrole et au lieu de considérer l'ensemble des vapeurs causées par ce produit, ils ont pratiqué leurs expériences sur chacune d'elles. L'essence d'automobile contenant du pentane, de l'hexane, de l'heptane, etc., ces auteurs se sont particulièrement attachés à l'étude du pentane qu'ils ont pris pour témoin de la toxicité des essences. Une concentration de 0,11 0/00 doit être considérée comme dangereuse et une atmosphère est rapidement mortelle lorsque la concentration atteint 0,24 gr. par litre. Là encore, le caractère toxique prédominant des benzols est nettement mis en évidence par la comparaison de ces doses toxiques; mais elles mettent elles-mêmes en relief, une toxicité propre des essences de pétrole qu'il ne faudrait pas oublier.

EXTRACTION ET DOSAGE

I. — *Dans l'atmosphère.* — Un très grand nombre de méthodes ont été proposées, fondées, les unes sur les propriétés physiques des benzols (ou plus exactement du principe toxique : le benzène), les autres sur ses propriétés chimiques. Nous exposerons brièvement ces différentes techniques et dirons ensuite leur intérêt pratique.

A) *Méthodes basées sur les propriétés physiques du benzène.* — Certaines sont des méthodes pondérales. L'absorption du benzène par du charbon actif ou du sel de silice, sert à déterminer par l'augmentation de poids des substances absorbantes, la quantité de benzène retenu. De même, le barbotage de l'atmosphère examinée dans une huile de paraffine, permet d'en extraire le benzène. Il se dissout en effet dans l'huile, dont l'augmentation de poids correspond au benzène absorbé. Enfin la condensation, par le froid, du benzène contenu dans une atmosphère, permettrait le dosage toxicologique, par la pesée du produit condensé.

En Amérique on utilise des appareils basés, l'un sur le rapport de la viscosité au poids spécifique (appareil de Bibel), l'autre sur les variations de l'indice de réfraction de l'air contenant des taux différents de benzène. Ces diverses méthodes manquent avant tout de spécificité. Dans

la méthode de la pesée du benzène condensé par le froid, par exemple, on n'élimine pas un grand nombre de vapeurs condensables au même titre que le benzène.

Laurian a mis au point, récemment, une méthode de dosage basée sur le fait que le benzène possède un spectre d'absorption dans l'ultra-violet grâce auquel on peut l'identifier. L'œil étant insensible à l'ultra-violet, Laurian a imaginé d'utiliser la plaque photographique pour mettre en évidence les bandes d'absorption du benzène. Le noircissement est variable avec les diverses longueurs d'ondes et dépend, pour certaines, de la concentration en benzène. Le dosage est réalisé par comparaison en utilisant le dispositif de Fabre et Amy.

B) *Méthodes basées sur les propriétés chimiques du benzène.* — Les propriétés chimiques du benzène sont à l'origine d'autres méthodes de dosage, plus intéressantes, parmi lesquelles nous étudierons : la nitration, la combustion et l'oxydation du benzène.

a) La nitration est le principe dont les applications sont de beaucoup les plus employées. L'acide nitrique fumant associé à l'acide sulfurique concentré, agit à chaud sur les carbures aromatiques, pour donner un dérivé dinitré, le métadinitrobenzène. Ce corps possède un grand nombre de réactions colorées qui permettent de l'identifier :

— Réaction de Chavassieu et Morel : coloration violette par action sur le dinitrobenzène, d'une lessive de soude et de lévulose. Cette réaction colorée est à la base du dosage du benzène selon la méthode de Péronnet-Truhaut.

— Réaction de Janovsky : Coloration violacée avec l'acétone, en milieu alcalin. Elle est à l'origine de la méthode de dosage du benzène de Von Szeesenyi-Nagy.

— Réaction colorée de Halphen. Le dinitrobenzène est réduit, par l'hydrogène naissant, en amine correspondante qui, par diazoreaction, donne une coloration rouge orangé. Cette formation d'une amine, par réduction, du dinitrobenzène, à l'aide de l'hydrogène naissant, est le principe de deux procédés de dosage du benzène. La méthode de Gadschkin, où l'amine est d'abord condensée avec la diméthylène-phénylènediamine; une oxydation ménagée donne une coloration violette. Dans la seconde méthode, celle de Gavrilov, la solution de l'amine, formée par réduction du dinitrobenzène, est neutralisée, puis acidifiée par l'acide tartrique

et soumise à l'action de l'hypochlorite de chaux. On obtient alors une coloration violette qu'on compare avec des colorations obtenues dans les mêmes conditions avec une quantité connue de benzène.

Schrent, Pearce et Yant utilisent pour le dosage du benzène, après nitration, la coloration pourpre du dinitrobenzène en présence du butanone en milieu alcalin.

Le dosage du benzène à l'aide de dinitrobenzène formé par action du mélange sulfo-nitrique, n'est pas à l'origine de ces seules méthodes colorimétriques. Chassevant, Lehmann pèsent le nitrobenzène formé. L'air à analyser est aspiré à travers un barboteur de Liebig de petit modèle, contenant l'acide nitrique. Le nitrobenzène formé est repris par l'éther qu'on évapore à l'étuve pour peser le résidu. Le dinitrobenzène peut encore être réduit en milieu acide, à l'aide d'une quantité donnée d'une solution titrée de chlorure stanneux ou titanéux. L'excès du réactif est dosé par un oxydant, la différence sert au dosage du benzène. Cette méthode, modifiée par Smith, est d'un usage courant dans l'industrie américaine en raison de l'élimination du toluène, qu'elle permet.

b) La combustion du benzène est, après la nitration, le principe d'un grand nombre de procédés de dosage. Lazarew a mis au point un des plus ingénieux : l'air contenant le benzène est amené au contact d'un fil de platine rouge. L'hydrocarbure est brûlé avec formation d'eau et d'anhydride carbonique. Celui-ci est amené dans un bac contenant une solution diluée de soude qui le transforme en carbonate. Cette solution de carbonate tombe goutte à goutte dans un second bac parcouru par un courant électrique de faible intensité. Etant donné que la conductibilité du carbonate de sodium est deux fois plus faible que la solution de soude, l'intensité du courant diminue proportionnellement au taux de carbonate de la solution qu'il traverse, et proportionnellement par conséquent au taux en benzène de l'air examiné.

Il existe un autre appareil américain, de dosage des benzols dans l'air, basé aussi sur la combustion des hydrocarbures, c'est le « Burrel méthane indicator ». Le mélange est comburé en vase clos et on mesure la diminution du volume gazeux, proportionnelle à la quantité d'hydrocarbures brûlés. Dans « l'aérodoseur » de Kohn-Abrest, l'anhy-

dride carbonique formé par la combustion, est mis en évidence par précipitation dans une solution de baryte.

c) L'oxydation du benzène a été proposée par Cook et Ficklen, qui utilisent l'eau oxygénée en présence de sulfate ferreux. La coloration obtenue est comparée avec des échelles de coloration témoin.

Nous ne ferons que citer les méthodes de Schultz basées sur la formation d'un dérivé hexabromé du benzène, et celle de Dennis-Mac Carthy, où le benzène est absorbé par le cyanure de nickel ammoniacal.

II. — *Dans le sang et les organes.* — Dans ce cas, la plupart des auteurs pratiquent ce dosage en deux temps. Tout d'abord, ils extraient le benzène soit par distillation, soit par entraînement dans un courant d'eau. Ils le caractérisent et le dosent ensuite par une des méthodes que nous avons développées à propos du dosage dans l'air et sur lesquelles nous ne reviendrons pas. Voyons surtout les méthodes d'extraction.

A) *La distillation du benzène.* — Les auteurs ont l'habitude d'effectuer une simple distillation d'une bouillie aqueuse d'organes. Cette façon de faire est peut-être suffisante dans les travaux de laboratoire, où une certaine quantité de benzène est ajoutée expérimentalement à une bouillie d'organes, pour vérifier la valeur de la méthode. Mais le problème est différent dans la pratique toxicologique où le benzène est si intimement lié aux organes, au tissu graisseux en particulier, qu'une simple distillation ne peut l'extraire. Laurian propose de soumettre le sang, ou les organes, à une digestion préalable par une solution alcoolique d'acide picrique. Il applique ensuite ici la méthode spectrophotographique que nous avons signalée au dosage du benzène dans l'air. Mais en général les techniques de dosage où le benzène est isolé par distillation, utilisent un solvant organique pour extraire ensuite le benzène du distillat. Le benzène est alors transformé en dérivé nitré, qu'on caractérise comme nous l'avons vu précédemment. Le solvant le plus employé pour l'extraction du benzène du distillat est le tétrachlorure de carbone (méthode de Joachimoglu).

Von Szecsenkyi et Nagy n'extraient pas le benzène du distillat. Ils nitrent le benzène directement dans le pro-

duit de distillation et le dosent suivant la réaction de Jannovsky à l'acétone.

B) *L'entraînement par un courant d'air.* — Cette méthode d'extraction du benzène est surtout appliquée au sang, qu'on fait traverser par un courant d'air lent. Le benzène est dosé ensuite, dans cet air, selon une des méthodes que nous avons signalées pour le dosage de l'atmosphère.

Péronnet, pour le dosage du benzène dans les viscères, combine ces deux procédés et opère une distillation suivie d'un entraînement, par courant d'air, du benzène du distillat. Dans cette méthode, le benzène est transformé ensuite en dérivé dinitré, qu'on dose par un procédé colorimétrique.

Signalons que Gadaskin n'effectue pas l'extraction préalable du benzène du sang. Il nitre le benzène directement dans le sang. Le dinitrobenzène est extrait par l'éther et dosé par la réaction colorée violette d'un dérivé d'oxydation.

Le grand nombre de méthodes proposées laisse prévoir les lacunes de beaucoup d'entre elles. Les méthodes basées sur les propriétés physiques du benzène ne sont pas spécifiques. La méthode de Lazarew, basée sur la combustion du benzène dans l'œuf électrique, et qui nous avait séduit par ailleurs, manque, elle aussi, de spécificité. Elle peut en effet s'appliquer à de nombreux composés organiques volatils de l'atmosphère et d'abord à l'anhydride carbonique, qu'il faut éliminer. La méthode de Smyth, basée sur la réaction du dérivé nitré du benzène, est intéressante mais compliquée et n'est exacte que dans des conditions limitées de PH. Les méthodes d'extraction du benzène du sang par simple distillation sont insuffisantes. L'extraction par courant d'air, ne paraît pas non plus retirer tout le benzène. La spécificité de la méthode de Laurian, applicable à la recherche du benzène dans le sang et les organes, est à retenir. Il serait intéressant de l'éprouver et d'en simplifier le matériel. D'une façon générale, les méthodes les plus spécifiques et les plus maniables sont celles qui mettent en œuvre des réactions colorées du dinitrobenzène avec des aldéhydes, des cétones ou des oses, tels que lévuloses, en milieu alcalin.

ACTION TOXIQUE

Nous allons essayer de systématiser cette étude en considérant séparément les diverses fonctions ou appareils sur lesquels les benzols ont une action particulière dans un organisme. Nous terminerons par quelques données anatomopathologiques, sur les lésions provoquées au sein des organes, par l'intoxication.

Action locale. — Un contact court avec la peau, ne paraît pas avoir d'action sur elle. Un contact prolongé provoque une sensation de brûlure et peut entraîner un érythème. En dissolvant les dépôts gras et l'enduit sébacé de la peau, les benzols provoquent, chez les ouvriers qui doivent y tremper leurs mains, une sensation pénible de sécheresse et de crispation. Nous verrons d'ailleurs que la peau peut être une voie de pénétration, secondaire il est vrai, des benzols dans l'organisme. A ce propos, Van Exemp déclare avoir déterminé la mort d'un chien, atteint de gale grave, en faisant seulement deux frictions générales. Mais il est probable que dans ce cas, existaient des excoriations, lésions de grattage où sillon de l'acare, qui ont facilité la pénétration des benzols. De plus, le chien est particulièrement sensible à l'action cutanée des benzols. Gilibert, chez le cheval, en pratiquant des frictions répétées au même endroit n'a provoqué qu'un érythème et un flétrissement de la peau avec desquamation. Absorbés accidentellement, par voie digestive, les benzols excitent la salivation et provoquent une sensation de brûlure rétro-sternale et épigastrique.

Action générale sur l'organisme. — D'après les notions récentes de toxicologie que Flury a développées, notamment au congrès d'hygiène du travail de Francfort, l'action toxique d'un solvant tiendrait à plusieurs facteurs.

— 1° Il y a d'abord une action narcotique, inhérente aux propriétés solvantes de ces substances. Cette action, en rapport avec une paralysie progressive des centres nerveux, pour être leur action primaire, n'est pas forcément l'action principale, spécifique de ces solvants.

— 2° Outre cette action générale, narcotique, les solvants peuvent avoir sur un organisme une action plus spéciale, spécifique. Celle-ci tient à un caractère particulier de la molécule toxique et aux réactions chimiques qu'elle

peut présenter dans l'organisme. Là, le toxique subit diverses actions d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse, aboutissant à la formation de produits nouveaux. Parmi eux certains sont inoffensifs et éliminés, mais d'autres peuvent se comporter comme de vrais poisons de la cellule, détruisant ses ferments, altérant ses processus respiratoires et ses métabolismes, diminuant son potentiel énergétique. C'est à ces produits de réaction n'apparaissant que secondairement à l'intérieur de la cellule qu'il faut attribuer la toxicité spécifique des solvants vis-à-vis d'un organe ou appareil. En étudiant le sort des benzols dans l'organisme, nous verrons qu'ils se transforment ainsi dans le corps en phénols. C'est à eux peut-être que les benzols doivent leur action toxique spécifique.

— 3° L'action toxique propre des solvants est aussi complétée par celle d'un certain nombre de substances, libérées au cours même de l'irritation primaire par le toxique ou provenant de la désagrégation histologique, comme par exemple les poisons de l'acidose et de l'urémie.

En application de ces principes, nous allons voir que, pour les benzols, l'action nerveuse est l'action narcotique, propre aux solvants en général et que l'action spécifique s'exerce sur le sang et les organes hématopoïétiques.

D'une façon générale, les benzols ont une action sur le protoplasme cellulaire et sur les processus d'oxydation qui s'y développent. Ces oxydations tissulaires sont diminuées et c'est peut-être là l'origine de l'action hypothermique des benzols et de la sensation de froid que signalent parfois les intoxiqués. Les benzols ont aussi une action générale sur le système nerveux central. Leurs qualités de solvants des graisses sont probablement à l'origine de cette action remarquable des benzols sur le système nerveux, riche en substances lipoides. Cette action, nous le verrons, domine les cas aigus.

L'action prolongée et peu intense des benzols paraît au contraire retentir tout spécialement sur le sang et les organes hématopoïétiques, dont les altérations sont en effet caractéristiques de l'intoxication benzolique chronique. Dans ces formes chroniques, l'action toxique suivrait la progression suivante : action de dégénérescence sur le tissu vasal, sur les organes hématopoïétiques, le foie, le rein; puis action atrophique sur la moelle osseuse avec atteinte de la partie leucoplastique et surtout des éléments granulo-

cytogènes; action sur la rate et les ganglions avec leucopénie, action destructrice des plaquettes sanguines et des mégacariocytes de la moelle; enfin altération et destruction des globules rouges adultes avec arrêt de la formation de nouveaux. Cette action serait en particulier caractéristique de l'intoxication lente et serait le dernier symptôme à apparaître ou disparaître.

Par ailleurs Rey aurait vu, chez plusieurs animaux, les benzols favoriser le développement du tissu graisseux. Certains auteurs, enfin, ont signalé une glycosurie passagère chez le cobaye et les lapins.

Nous allons maintenant examiner plus spécialement l'action des benzols sur divers appareils ou organes et avant tout sur le système nerveux et le sang qui sont les deux grands champs d'action des intoxications aiguës et chroniques.

Action sur le système nerveux. — Les premiers auteurs qui se sont occupés des benzols, ne semblent avoir connu que cette action toxique sur le système nerveux. Il est vrai que dans les laboratoires de pathologie expérimentale on n'a pendant longtemps provoqué que des intoxications aiguës. L'industrie par ailleurs, ne connaissait qu'elles, les intoxications chroniques étant méconnues ou rattachées à une étiologie différente.

Le premier, Simpson, semble en 1848 avoir noté l'action des benzols sur le système nerveux. Il conseilla leur emploi comme anesthésique, mais sa méthode n'eut pas de succès en raison des accidents survenus. Avec eux d'ailleurs apparut la notion de toxicité, que Raynal et Rey confirmèrent, par des recherches expérimentales sur les chevaux et les chiens. Avec des doses élevées ils obtenaient du tremblement musculaire, des convulsions, de la dilatation pupillaire, des paralysies accompagnées d'anesthésie. puis l'animal entraînait dans un coma qui précédait de peu la mort. Perrin, en 1860, signala des fourmillements, un léger tremblement, chez des ouvriers qui utilisaient les benzols. Il expérimenta sur les moineaux et les cobayes et notait de l'agitation de la titubation, puis la chute, suivie de phénomènes convulsifs. La résolution musculaire survenait enfin, début de l'anesthésie.

Gabalda, en 1879, conclut à une action voisine de celle de l'alcool et du chloroforme. Expérimentant sur le lapin,

il note une sorte d'ivresse, de l'excitation précédant la résolution musculaire et l'anesthésie. La même année Guyot décrit un accident aigu, avec convulsions et coma, chez un ouvrier atteint de paralysie faciale et d'une monoplégie brachiale légère. De même, Quinquaud observe des malades employés dans une « fabrique de benzine » et qui présentaient, avec de l'anémie, diverses parésies, anesthésies et troubles de la vue.

En 1879, aussi, Benech, physiologiste français renouvelle ces études expérimentales et observe les mêmes résultats. Plus tard en 1869, Chassevant étudie de nouveau l'action des benzols sur le système nerveux central et périphérique. Il observe et décrit surtout l'action vaso-dilatatrice du toxique et en tire des principes prophylactiques : le danger particulier que présente pour les cardiaques et les artério-scléreux, la manipulation des benzols.

En 1901, Dorendorf observe des troubles nerveux chez plusieurs ouvriers employés à la vulcanisation du caoutchouc. Ils éprouvent des douleurs musculaires, une sensation de froid, de la céphalée, de l'amnésie. La même année, Soupault et Français rapportent deux cas de polynévrite; mais ces troubles sont causés par un produit complexe, une mixture où entrent des essences de pétrole. Dufour a observé par la suite un cas analogue.

En 1907, Pajaud a étudié, à son tour, l'action des benzols sur le système nerveux central. Il dissocie l'action sur l'encéphale (à l'origine chez l'homme du délire, d'hallucinations, d'aphasie et d'amnésie) de l'action médullaire responsable de l'excitabilité réflexe. L'ablation des hémisphères cérébraux, que pratiquait Pajaud, ne supprimait ni cette excitabilité, ni les convulsions. Par contre, par administration d'anesthésiques ou par section de la moelle, il les suspendait dans le territoire sousjacent à la section.

Quelques faits cliniques observés ensuite pourraient, à priori, nous faire croire à l'existence d'une action toxique chronique sur le système nerveux périphérique. Goldmann observe en 1930 une polynévrite et une névrite retrobulbaire chez un ouvrier carrossier, peintre au pistolet, qui utilisait un vernis cellulosique formé d'acétate d'amyle, d'alcool amylique et peut-être de benzols.

Kalinowski, à son tour, a pu observer un ouvrier employé au chargement quotidien d'un wagon de benzols et qui présentait, avec des altérations sanguines marquées,

une paralysie des muscles innervés par le nerf médian, avec douleurs d'une intensité exceptionnelle.

Swartz, en 1932, rapportait le cas d'un jeune homme atteint de blennorragie chronique et qui, sur le conseil d'un pharmacien, absorbait comme traitement, pendant plus d'un mois, deux fois par jour « un fond de tasse » de benzol dilué dans de l'eau. Le malade présenta une atrophie musculaire des quatre membres, avec réactions de dégénérescence, sans signes pyramidaux, mais sans troubles sensitifs marqués.

Plus récemment Tschernikoff, Gadaskin, Kowschar, se sont attachés à l'étude plus spéciale de l'action inhibitrice des benzols sur le système vaso-moteur. Après eux, Dautrebande, dans le même ordre d'idées, a constaté la suppression rapide, par l'inhalation de vapeurs benzoliques, des réflexes d'hypertension partis de la bifurcation carotidienne. Cette inhalation supprime de même l'action hypertensive d'une injection intra-veineuse d'adrénaline. Dautrebande avait alors conclu à la paralysie du système vaso-moteur.

Laurian, enfin, vient de faire, en 1937, une série d'études expérimentales sur l'intoxication benzénique aiguë et chronique chez le chien, le cobaye et le lapin. Au cours des intoxications aiguës, il a noté, comme les auteurs précédents, des signes nerveux : tremblement régulier coupé d'accès d'agitation désordonnée et, au cours de la narcose, violentes crises convulsives. La mort survient par sidération bulbaire, en apnée. Au cours des intoxications chroniques, par contre, il n'a pas observé de signes nerveux, mais des altérations sanguines majeures.

Que conclure de ces travaux expérimentaux et de ces faits cliniques? Tout d'abord les expérimentateurs ont longtemps limité leur champ d'études à l'action aiguë du toxique. Les troubles qu'ils notent alors, ne sont pas nécessairement liés à une action spécifique du benzol sur les centres nerveux, mais sont en rapport avec l'action narcotique de tout solvant. Laurian, étudiant l'intoxication expérimentale suraiguë, assiste à ces gros troubles nerveux narcotiques. Mais au fur et à mesure qu'il diminue les doses pour en arriver à pouvoir étudier l'intoxication chronique, il voit disparaître ces signes nerveux et apparaître des troubles plus spécifiques, hématologiques.

Les faits cliniques, rapportés portent bien en général,

eux, sur des cas d'intoxication chronique. Mais si l'on fait une étude critique serrée de ces observations, on s'aperçoit qu'elles n'apportent pas la preuve d'une action toxique spécifique, sur le système nerveux périphérique surtout. Dans bien des cas rapportés, ceux de Guyot, Quinquaud, Soupault et Français, il semble que le benzol ne soit pas en cause, mais qu'il s'agisse de dérivés du pétrole. Dans l'observation de Kalinowski la névrite du médian peut être rattachée à une hémorragie survenue dans le nerf. Le malade présentait en effet aussi un purpura avec hémorragies profuses.

Enfin plusieurs de ces observations notent la coexistence de troubles nerveux et de troubles sanguins anémiques surtout. On ne saurait dans ces conditions parler d'action toxique spécifique des benzols sur le système nerveux, en raison de l'existence de troubles nerveux liés directement aux anémies quelle que soit leur étiologie. L'anémie benzolique peut en effet au cours de l'intoxication chronique, comme toute anémie, s'accompagner de troubles nerveux dits « neuro-anémiques ». Ces derniers peuvent se présenter :

— soit sous l'aspect d'un syndrome médullaire revêtant des types divers suivant le siège des lésions sur les cordons, de la moelle. Ces lésions sont de deux ordres. Les unes, primitives, siègent sur les fibres blanches des cordons postérieurs et la moitié des cordons latéraux. Les fibres les plus longues paraissent les plus sensibles. Les autres lésions, plus tardives, sont des réactions de dégénérescence fasciculaire secondaire. On trouve, en général, une association de signes pyramidaux et de troubles des voies sensitives en rapport avec une sclérose combinée;

— soit sous l'aspect, plus rare, de polynévrites décrites par Lépine, où domine une atteinte des fléchisseurs dorsaux du pied avec présence de troubles de la sensibilité, surtout profonde;

— soit, exceptionnellement et dans les périodes terminales des anémies graves, sous forme de troubles cérébraux que P. E. Weil a groupés sous le terme de syndromes psycho-anémiques.

Quelle est la pathogénie de ces syndromes neuro-anémiques? C'est là une question difficile à résoudre. Mais si l'on admet avec Aubertin qu'il n'y a pas, d'une façon générale, relation de cause à effet entre les lésions ner-

veuses et l'anémie, dans le cas particulier des syndromes neuro-anémiques survenant au cours des intoxications benzoliques, on est bien tenté d'attribuer une origine commune — bien que peu classique — à l'anémie et aux lésions nerveuses.

Si, par ailleurs, nous avons cru pouvoir proposer, dans l'industrie, la substitution des essences de pétrole aux solvants benzoliques, ce n'est pas en raison d'une absence de toxicité des essences sur le système nerveux. Il est bien certain que les dérivés des pétroles possèdent une action narcotique, générale aux solvants, provoquant d'abord une excitation, puis une paralysie du système nerveux central. Cette action a été récemment étudiée par Estler, qui fit une série d'expérimentations sur l'animal, en utilisant des essences composées d'hexane, de petites quantités de pentane, d'heptane, de cyclopentane et de cyclohexane, mais sans benzol. En examinant individuellement les effets respectifs de chaque composant il a constaté que l'action narcotique du pentane et de l'hexane est relativement faible tandis que l'octane provoque rapidement une narcose profonde. Le pentane, l'hexane et l'heptane entraînent rapidement une paralysie des centres respiratoires.

Mais, outre cette action narcotique, centrale, apanage des intoxications aiguës, les essences semblent avoir un effet toxique, au cours des intoxications chroniques, sur le système nerveux périphérique. On signale des altérations des terminaisons sensorielles et des cas de névrites. De plus nous avons vu que certaines observations de polynévrites, attribuées au benzol, paraissaient, en réalité, devoir être rattachées à l'action des essences de pétroles.

On est amené à conclure que les essences ont une action générale narcotique, mais aussi une action spécifique sur le système nerveux, peut-être due à des combinaisons spéciales avec les lipoides de la cellule et qui en altèrent le fonctionnement.

Toutefois l'effet narcotique de l'essence, composée surtout d'hexane, est nettement inférieur à celui du benzol. Quant aux doses toxiques de l'intoxication expérimentale chronique, agissant sur le système nerveux, elles sont supérieures aux doses expérimentales nécessaires pour déterminer les accidents sanguins du benzolisme chronique. Ces notions expérimentales montrent que, dans des conditions

égales de taux dans l'atmosphère, de chaleur, de ventilation, les essences de pétrole font courir moins de risque que les benzols. Estler a noté que les souris peuvent respirer, sans dommages, pendant 7 heures chaque jour une atmosphère contenant 200 mgr. par litre d'essences. Un pareil taux de vapeurs benzoliques aurait provoqué des accidents graves.

Les taux de vapeurs d'essences nécessaires, en expérimentation, pour réaliser les manifestations de l'intoxication chronique ne se retrouvent jamais, en pratique, dans les ateliers modernes bien équipés.

C'est pourquoi, malgré leur action plus élective sur le système nerveux, les essences de pétrole seraient avantageusement substituées aux benzols, dont la toxicité est plus élevée. Encore faut-il préciser la nécessité d'éliminer par aspiration le plus possible de ces vapeurs d'essences pour ne pas voir, à la suite de leur substitution aux benzols, une substitution de troubles nerveux aux troubles sanguins. Cette éventualité, d'ailleurs, est toute théorique et n'est pas à craindre dans la pratique. Etant donné qu'à des concentrations de vapeurs égales, correspond une moins grande toxicité pour les essences, une installation de ventilation réalisant à peu près la salubrité d'un atelier de benzols donnera les meilleurs résultats avec les essences de pétrole.

Action sur les éléments figurés du sang. — Nous allons passer en revue les recherches expérimentales faites à ce sujet. Il n'est pas inutile de signaler, dès maintenant, les différences importantes que présentent les techniques des divers expérimentateurs. Il y a sans doute, là encore, une explication possible aux divergences des résultats que nous noterons. Parmi ces différences de technique, enregistrons tout d'abord l'inconstance du produit toxique : benzols divers ou benzène. Nous n'en comparerons pas moins les résultats, puisque nous avons convenu d'attribuer au noyau benzénique l'action hémotoxique des benzols.

Viennent ensuite les différences dans le choix de la voie d'introduction du toxique : voie sous-cutanée, respiratoire, buccale, rectale. Il semble qu'elles donnent des résultats comparables sur le sang.

Plus important paraît déjà être le choix de l'animal. C'est ainsi que certaines races de lapins, ne présentent pas de modifications sanguines. Le rat blanc réagirait plus volontiers par une leucocytose.

Enfin les résultats varient, essentiellement, avec la durée de l'intoxication et les doses adoptées. Nous verrons que plusieurs auteurs ont observé, avec des doses faibles, une action stimulante : polyglobulie, leucocytose, thrombocytose; au contraire avec des doses plus fortes ou prolongées longtemps, toutes choses égales d'ailleurs, ils signalent une action destructrice : anémie, leucopénie, thrombopénie. Disons tout de suite que c'est cette triade qui sera le plus souvent retrouvée et semble bien correspondre à l'action toxique des benzols dans les conditions industrielles habituelles.

Lorsqu'on considère la série ininterrompue des travaux sur l'action toxique des benzols sur le sang, il semble qu'on puisse y trouver plusieurs périodes qui permettent de scinder cette longue étude historique en chapitres, qui la rendent plus claire. Les têtes de ces chapitres, artificiels d'ailleurs, correspondent aux découvertes successives des éléments de l'action toxique. Bien entendu lorsqu'un de ces éléments du tableau général a été décrit, il continue à l'être lorsqu'on découvre les suivants et notre division encore une fois est toute arbitraire. Ceci précisé, nous allons voir successivement les périodes où l'on s'est attaché plus particulièrement à l'étude des globules rouges, puis des globules blancs, et au mécanisme de leurs altérations.

Notion d'une action benzolique érythrocytaire. — C'est Quinquaud, qui attira le premier l'attention, en 1879, sur l'action toxique des benzols sur le sang. Il semble qu'il ait eu notion de l'anémie, mais ce fut Santesson, de Stockholm, qui donna au congrès de Moscou en 1897, une description des troubles sanguins. Il présenta neuf cas de purpura hémorragique avec forte anémie. Lenoir et Claude, la même année, publièrent un cas analogue.

Après quelques années une nouvelle série de travaux commença en 1907, inaugurée par Langlois et Desbouis. Mais ces auteurs observèrent une polyglobulie intense, due à la formation d'hématies, si bien qu'ils avaient conclu à l'action hématopoïétique des benzols. D'ailleurs, la même année, Sabrazès, Muratet et Pajaud, à la suite d'une série

d'expériences sur le lapin, le cobaye et le chien, obtenaient des résultats tout différents. Pajaud, dans sa thèse, décrivait l'anémie et précisait qu'elle est d'abord accompagnée de phénomènes d'hypergénération puis de dégénérescence érythrocytaire. Il notait l'existence de ces troubles, aussi bien avec les benzols commerciaux qu'avec le benzène privé ou non de thiophène, qui n'entre donc pas en jeu. Pajaud signalait aussi une diminution de l'hémoglobine, accompagnant l'anémie et l'apparition de normoblastes, mais il avait cru pouvoir annoncer une polynucléose; il remarquait enfin l'état congestif de tous les organes et notamment des organes hématopoïétiques comme la moelle osseuse, souvent pulpeuse, en état de suractivité.

Notion de leucopénie. — C'est à selling que revient l'honneur d'avoir mis en valeur l'action leucolytique des benzols. Jusqu'à lui les différents auteurs ne s'étaient guère intéressés qu'aux modifications de la série rouge. Mais, en 1909, une série de cas de purpuras hémorragiques avaient été observés dans le service du Docteur Barker, au John Hopkins Hospital de Baltimore. Selling, à la suite de l'étude clinique de ces observations, fit trois séries de recherches expérimentales sur des lapins dont la formule sanguine s'était révélée constante à des examens préalables de contrôle. Il opérait par injection sous-cutanée d'une solution de benzène dans l'huile d'olive. A la suite d'une injection de 1 cm.³, il observait parfois une légère leucocytose. Après une deuxième injection, une leucopénie survenait, atteignant parfois 50 %. En continuant les injections il obtenait une diminution des polynucléaires qui se révélaient plus fragiles que les lymphocytes. La mort survenait entre la huitième et la dixième injection. Selling remarquait l'anémie déjà signalée, mais elle était légère et il insistait surtout sur l'altération profonde des organes hématopoïétiques, dont il notait l'aplasie. Il constatait en outre la plus grande sensibilité au toxique du tissu myéloïde par rapport au tissu lymphoïde. Dans la moelle osseuse, les formes les plus jeunes, myéloblastes et mégaloblastes étaient peu altérées, alors que le tissu érythroblastique était détruit. Dans le sang circulant les érythrocytes étaient en général indemnes.

Cette notion de l'action leucolytique du benzène fut immédiatement appliquée par Koranyi, en 1912, au traite-

ment des leucémies. Ce traitement est d'ailleurs aujourd'hui pratiquement abandonné (comme celui des polyglobulies par le benzène, proposé par Vaquez) en raison des dangers possibles : intolérance gastrique, possibilité de transformation aiguë ou apparition d'un syndrome hémorragique mortel avec leucopénie et anémie aiguë.

Notion de thrombopénie. — Après ces travaux sur les globules rouges, puis sur les globules blancs, l'étude de l'action des benzols sur le sang fait un nouveau pas avec Duke qui, en 1915, s'attache aux modifications du taux des plaquettes du lapin. Après une augmentation passagère, il observe, chez les animaux d'expérience, une diminution considérable des hémato blasts. La même année, Hurwitz et Driker confirment ces résultats et notent une diminution de la prothrombine dans le sang. Ils expliquent par là le retard de coagulation et les hémorragies observées au cours de l'intoxication benzolique. Fontana, en 1922, retrouvera la thrombopénie chez le cobaye.

Mécanisme et particularités de la leucopénie. — Vint ensuite une série de discussions sur le mécanisme de cette leucopénie qu'on venait d'isoler dans l'action des benzols.

Pappenheim en 1915 expliquait la diminution des globules blancs dans le sang circulant, non par une destruction, mais par accumulation dans les capillaires d'organes profonds, tels que le foie et la rate. Dans cette hypothèse la moelle osseuse, freinée tout de même par le toxique, ne remplaçait pas immédiatement les leucocytes dans le torrent circulatoire. Lenoir et Claude, sans apporter les mêmes conclusions, avaient fait des remarques, qui pouvaient servir de base à la théorie de Pappenheim, à propos d'une intoxication benzolique mortelle chez un jeune teinturier. A l'examen histologique du foie, ils avaient trouvé des leucocytes en quantité anormale, remplissant les capillaires intertrabéculaires.

Cette théorie des benzols, pseudo-locotoxiques, fut soutenue par Sohn, aussi, mais repoussée par la plupart des auteurs qui n'ont jamais retrouvé ces amas leucocytaires dans les vaisseaux profonds. Launoy et Lévy-Bruhl en particulier, démontrèrent que la leucopénie provoquée par les benzols, correspondait bien à une destruction des globules blancs. Ayant intoxiqué divers animaux, ces auteurs ont

pu prélever le sang du cœur; ils ont toujours constaté une leucopénie et souvent des leucocytes très altérés.

Weiskotten et ses collaborateurs, étudiant de plus près cette leucopénie chez le lapin, découvrirent qu'elle se faisait en deux temps : la prophase, correspondant à une première chute du taux des leucocytes, suivie d'une réascension provisoire précédant la deutérophase, second temps de cette « leucopénie diphasique ». Ces auteurs avaient bien noté la leucopénie globale, la prédominance de l'action destructrice sur les éléments granuleux, mais, d'après eux, les polynucléaires présentaient un relèvement passager correspondant au clocher qui sépare les deux chutes de la courbe de leucopénie. Nikolajew et L. A. Schparo, en 1929, reprirent l'étude pathogénique des hémopathies benzoliques et en particulier des rapports entre l'anémie et la leucopénie. Leur théorie était assez originale, sinon exacte, pour valoir la peine d'être rapportée. Leur expérimentation portait sur des lapins et des cobayes, qu'ils maintenaient en état d'intoxication chronique prolongée, par injections sous-cutanées de petites doses de benzols. D'après ces auteurs, l'action destructrice du toxique ne s'exercerait pas directement sur les leucocytes, mais seulement sur les hématies. Les débris de ces globules seraient absorbés par le système réticulo-endothélial d'où l'explication des dépôts pigmentaires signalés par Neumann, en particulier. Comme malgré cette destruction, le taux des hématies varie relativement peu, on est obligé de conclure à une régénération simultanée. Celle-ci proviendrait de la formation, par les cellules du système réticulo-endothélial, à partir des produits de destruction des hématies, de cellules souches. Ces cellules indifférenciées peuvent être à l'origine soit d'hématies, soit de lymphocytes. Or, au cours de l'intoxication benzolique, le système réticulo-endothélial ne donnerait naissance presque uniquement qu'à des hématies. La leucopénie proviendrait de cette polarisation relative de l'activité hématopoïétique dans le sens de l'érythropoïèse presque exclusive.

Dans le rappel de ces études portant plus spécialement sur la série blanche, on peut encore citer les travaux traitant de l'électivité de l'action toxique des benzols sur certains leucocytes. D'après Sohn, les leucocytes les plus différenciés, comme les polynucléaires sont les plus sensibles. Cette notion des hypo ou agranulocytoses benzoliques fut

reprise plus tard par Mauriac et Galiacy. Un seul auteur, Masatoshi Tatara, tout en retrouvant la leucopénie, est en désaccord avec la majorité des expérimentateurs quant à l'action élective des benzols sur les polynucléaires. Pour lui ce sont les lymphocytes qui sont les plus altérés, les myéloblastes étant au contraire les plus résistants.

En opposition aux granulocytes, il faudrait citer les éosinophiles qu'on trouve en général augmentés, comme l'a montré Heim de Balsac.

Benzol et leucocytose infectieuse. — Dans cette action leucotoxique générale, certaines recherches voulurent isoler et étudier, plus particulièrement, le retentissement de l'intoxication benzolique sur la formule blanche, dans le cas limité des infections, qui entraînent habituellement une leucocytose.

Camp et Baumgartner réalisèrent dans ce but des réactions inflammatoires chez des lapins intoxiqués. Ils ne purent observer l'afflux leucocytaire qu'on note habituellement, chez l'animal normal, au siège de la lésion. Bien plus tard, Israël pourra obtenir dans deux cas sur quatre, une aleucie complète, chez des lapins intoxiqués par les benzols et secondairement infectés par le staphylocoque. White en 1911 avait étudié la phagocytose dans la tuberculose, Winternitz et Hirschfelden en 1913, dans la pneumonie expérimentale du lapin; ils avaient constaté, tous, une diminution nette de la leucocytose habituelle.

Au cours de ces études sur le mécanisme intime de la leucopénie des intoxications benzoliques, divers travaux étaient venus confirmer les résultats de Selling et renforcer la notion du benzol produit leucotoxique. Pappenheim, en 1914, avait pourtant obtenu, avec des doses faibles, une leucocytose, mais toujours une leucopénie avec doses fortes. Plus tard, Bianchi, Camps et Baumgartner, Neumann (1915), Batchelor, Policard et Bernheim (1924), ont conclu, à la suite de leurs multiples travaux, à l'action leucolytique des benzols. Hultgren, en 1926 observait même une aleucie totale.

Notion des leucocytoses benzoliques. — Une notion nouvelle surgit alors et bouleversa ce principe, devenu classique, de l'action leuco-destructrice des benzols, ce fût l'observation de leucémies benzoliques. Au cours de travaux pratiqués de 1928 à 1933 à l'Institut de pathologie de

Leyde, Lignac réussit à déterminer des syndromes leucémiques chez la souris blanche, par intoxication prolongée. Sur 54 animaux intoxiqués, il trouva 8 cas typiques de leucémie. Lignac avait eu l'occasion d'examiner le sang de près de 1.500 souris, qui n'avaient pas été soumises à l'intoxication benzolique et jamais il n'avait observé ce syndrome. L'auteur avait cru pouvoir conclure à l'apparition d'une leucémie provoquée par les benzols, lorsqu'on utilisait de très faibles doses. Il crut trouver une confirmation de sa théorie dans trois observations cliniques d'ouvriers leucémiques qui avaient l'occasion d'inhaler des vapeurs benzoliques (Delore et Borgamano, Martland et P. E. Weill). Mais Teleky, en 1933, contesta les conclusions de Lignac. Il fit remarquer, d'une part, qu'on n'avait pas publié les quantités de benzol inhalées dans les observations citées, et que rien ne laissait supposer qu'elles étaient faibles, puisque, dans l'atelier où Delore et Borgamano observèrent leur malade, il se produisit une épistaxis abondante chez un camarade d'atelier et un cas d'intoxication chronique mortelle. D'autre part, Teleky prétendit qu'on ne pouvait appeler « faibles » les doses employées par Lignac, en raison du poids peu élevé de l'animal en expérience et des phénomènes d'intoxication aiguë que leur répétition finissait par entraîner. Teleky admettait donc un mode de réaction spécial, l'existence d'un terrain particulier, d'une prédisposition individuelle exceptionnelle, pour expliquer ces cas de leucémies benzoliques.

Les travaux qui succédèrent et qui peuvent être considérés comme de la période contemporaine vinrent confirmer les conceptions classiques sur les altérations benzoliques des éléments figurés du sang. Sartorius et Sudhes retrouvèrent en 1931 la thrombopénie. Au cours d'une enquête dans une usine employant des benzols, Nikulina et Titowa ont relevé une hypoplaquettose notable chez 90 % des ouvriers. Israël, en 1934, expérimente à son tour, sur le lapin, à qui il injecte tous les jours sous la peau de petites doses d'une solution huileuse de benzène du Codex. Dans une première phase, il note une polyglobulie passagère avec hyperplaquettose. Dans une seconde phase, il observe de l'anémie, de la leucopénie avec hypo ou agranulocytose et thrombopénie. Israël a signalé la présence dans les polynucléaires, de granulations violet-noir rappelant celles des basophiles; aussi a-t-il pu parler de cel-

lules « pseudo-basophiles » apparues au cours de l'intoxication benzolique.

Pour faire le point à la suite de ces travaux, nous concluerons à l'action destructrice des éléments du sang, dans les conditions expérimentales se rapprochant des conditions des intoxications industrielles. Cette action lytique s'exerce à la fois sur les globules rouges, les hémato blasts, les globules blancs et parmi ceux-ci la sensibilité des éléments granuleux paraît particulièrement nette. Seuls, les mononucléaires seraient moins altérés ainsi que les éosinophiles qui sont même augmentés. On observe donc en résumé :

— Une anémie en général hyperchrome et à tendance aplasique.

— Une leucopénie avec neutropénie, mononucléose relative et éosinophilie.

— Une thrombopénie.

Quant à l'action stimulante, qu'ont citée certains auteurs, au début des intoxications expérimentales, elle ne doit pas étonner ni paraître infirmer nos conclusions. Il est classique de considérer de la même façon, à ce point de vue, tous les éléments ayant une action sur le sang et les organes hématopoïétiques : benzène, rayons X, thorium, arsénicaux, etc., qui sont à mettre sur le même plan dans cette étude. Avant d'atteindre la phase destructrice sur les organes sanguiformateurs, ils passent par un stade d'action stimulante.

Action comparée de divers hydrocarbures. — Nous avons déjà cité, au cours de l'étude chimique et toxicologique, le cyclohexane, dérivé hydrogéné du benzène, trois fois moins toxique que lui. Nous allons voir son action toxique particulière sur les éléments du sang : l'action leucotoxique est beaucoup plus faible que celle des benzols, il faut atteindre des doses importantes pour obtenir une leucopénie, peu marquée d'ailleurs. Mais le point intéressant, qu'ont signalé Launoy et Lévy-Brühl, est l'apparition rapide d'une augmentation de 1.000.000 à 1.500.000 par mm.³, du nombre des hématies, avec présence d'éléments jeunes. Il semble donc que le produit stimule rapidement l'action néoformatrice de la moelle. Nous voyons l'action toute différente de celle des benzols, qui ont pour beaucoup, une action d'emblée aplasique.

Une étude comparative de l'action toxique sur le sang du benzol, du toluène et du xylol a été faite par Hausser et Molitor. Ces auteurs ont trouvé pour l'action isolée du toluène et du xylol : un abaissement du taux de l'hémoglobine, une anémie nette, et surtout une modification de la formule leucocytaire. Le temps de saignement est parfois augmenté, le signe du lacet s'est révélé positif, dans la proportion de 10 % des cas. Ces effets toxiques sont analogues à ceux du benzène. Nous n'en redouterons que plus l'action hémotoxique des divers benzols commerciaux dont les principaux constituants, du benzol au xylol, sont nocifs pour les éléments du sang.

Quant aux essences de pétrole, non aromatiques, il est logique de penser qu'elles peuvent, elles-mêmes, se fixer aussi sur les lipoides des éléments sanguins, des organes sanguiformateurs et les altérer. Estler a fait une série d'expériences sur l'animal, par injections d'essences non aromatiques. Il a observé une augmentation des érythroblastes et de la polychromatophilie. Le taux de l'hémoglobine et le nombre des leucocytes auraient tendance à diminuer. Mais ces mêmes expériences, faites par inhalation, n'ont provoqué aucune altération du sang.

D'une façon générale, il semble que ces essences puissent provoquer de l'anémie avec diminution de l'hémoglobine. Elles ne semblent pas entraîner une leucopénie marquée et n'atteignent guère que les polynucléaires neutrophiles avec lymphocytose relative. Mais ces altérations sanguines par les essences de pétrole désaromatisées, sont au second plan de leur action toxique et ne pourraient se produire qu'avec des doses, qu'on ne rencontre pas dans l'industrie, qui rendraient insupportable l'atmosphère d'un atelier et qui entraîneraient d'abord des symptômes nerveux, action toxique majeure de ces produits. Le conditionnement ordinaire de l'air d'un atelier, réalise une teneur en vapeurs qui peut être encore toxique pour le sang, dans certaines installations, s'il s'agit de benzols, mais ne l'est pas s'il s'agit de vapeurs d'essences de pétrole sans aromatiques.

Action sur le sérum. — Nous allons considérer, d'abord, les modifications des anticors au cours de l'intoxication benzolique expérimentale, puis nous étudierons l'influence du toxique sur certains constituants chimiques du sang.

De nombreux auteurs : Rusk en 1914, Hektoen en 1916 avaient constaté un ralentissement et une diminution de la production des agglutinines et précipitines chez des animaux intoxiqués. Simmonds et Jones observaient la même diminution d'anticors, en soumettant des lapins intoxiqués à deux antigènes : soit hématies de mouton, soit bacilles typhiques. Winternitz et Hirschfelder notèrent la diminution de résistance des animaux en expérience, à l'égard de la pneumonie expérimentale; White et Gammon firent les mêmes constatations vis-à-vis de la tuberculose. Cette chute de la résistance peut avoir comme cause cette diminution des anticors, sans doute aussi la leucopénie que nous avons signalée, mais Lévy-Brühl y ajoute le rôle important de graves lésions viscérales produites par les benzols.

Peu d'auteurs, par contre, se sont occupés des modifications que peuvent présenter les éléments chimiques du sérum sous l'influence des benzols. Santesson, le premier, signala en 1897 l'aspect laiteux du sang, dû à une fine émulsion grasseuse, qu'il avait observé chez des lapins intoxiqués par voie sous-cutanée. Cette remarque avait été confirmée en 1915, par Hurwitz et Drinker et Scholloy fit la même observation sur des animaux intoxiqués par inhalation. Nikulina et Getmann retrouvèrent, chez des ouvriers intoxiqués, cette augmentation des lipides du sang. Il faut dire d'ailleurs que Boruttau et Stadelmann trouvèrent par contre une diminution de la lipémie, mais chez des leucémiques traités par le benzène et qui n'étaient pas forcément intoxiqués. Mitnik et Genkin, sur sept ouvriers intoxiqués, ne trouvèrent une augmentation du cholestérol que dans deux cas.

Par ailleurs, une augmentation de la bilirubinémie a été signalée par Berghaus, une hyperuricémie par divers auteurs italiens qui la rattachent à la leucolyse. La réserve alcaline, pour eux, ne serait pas modifiée (Cavagliano.)

Les études modernes sur cette question n'apportent pas de solutions nettes au problème des modifications des lipides, en particulier. En 1933 Sartorius et Sudher malgré de longs travaux, Shachnovskaia, ensuite, n'ont pu trou-

ver de variations de la lipémie, du taux des acides aminés, de l'azote résiduel ni même du cholestérol.

Pourtant, les travaux récents de Laurian permettent de conclure qu'indépendamment des modifications de la formule sanguine, il existe au cours des intoxications benzoliques, des troubles marqués de l'équilibre érythro-plasmatique et de divers constituants du sang. Tout d'abord, et comme phénomène le plus souvent observé, le taux du chlore augmente dans les globules et diminue dans le plasma; le phosphore minéral tend à diminuer dans le plasma; le potassium des globules, par contre, serait plus faible que celui du plasma. D'une façon générale le rapport *sérine/globuline* est diminué. Cette diminution résulte, d'ailleurs, d'un mécanisme différent suivant les espèces animales : chez le lapin, le phénomène est lié à une augmentation des globulines, chez le rat à une diminution des sérines. Mais surtout, les modifications majeures et les plus constantes des éléments chimiques du sang, sont une hypocalcémie et une augmentation du cholestérol et des lipides. Cette hyperlipémie a pu être interprétée comme une réaction de défense à l'intoxication, par mobilisation des réserves de graisses vers le sang.

L'hypercholestérolémie et l'hypocalcémie signalées, ont été retrouvées, par Laurian, chez un ouvrier intoxiqué qui manipulait depuis deux ans, quotidiennement, une dissolution de caoutchouc dans le benzol.

Actions secondaires. — L'action antithermique s'est révélée particulièrement nette chez le chat, par toutes les voies d'introduction. L'abaissement de température est parfois si important que certains animaux ont pu être tués par une seule application. Dans les cas de badigeonnage de la peau on pourrait attribuer le refroidissement à l'évaporation rapide du benzol; mais, pour beaucoup, l'action antithermique du benzol est de même nature que celle de certains dérivés tels que le gaïacol et l'antipyrine.

Une action sécrétoire générale, a été notée par la plupart des auteurs. Les hypersécrétions salivaires et urinaires paraissent les plus nettes.

Sur les muscles plongés dans le benzol, Pajaud avait noté une contracture qui disparaissait au fur et à mesure

de l'élimination du toxique. Cette action pouvait être considérée comme une excitation physique simple et Dautrebande fit, à ce sujet, des expériences intéressantes. Cet auteur, qui avait observé la paralysie de la musculature lisse des vaisseaux, enregistra ensuite, avant et après l'action du benzol, les contractions du cœur de grenouille, de l'intestin et de l'utérus de lapine, de l'uretère de porc et du gastrocnémien de grenouille. L'action du benzol suspend ou diminue notablement leurs contractions. La paralysie, de plus, persiste malgré l'action des excitants habituels, musculaires ou nerveux. Cette action propre sur la fibre musculaire, qui est la conclusion de Dautrebande, ne peut-elle pas expliquer en partie un des signes fonctionnels principaux de l'intoxication, l'asthénie. La fragilité capillaire elle-même n'aurait-elle pas une de ses origines, dans cette action sur la musculature des petits vaisseaux?

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Observations d'autopsie, données histologiques

Les lésions visibles à l'autopsie sont variables suivant le degré de l'intoxication. Dans les intoxications aiguës surtout, mais aussi d'une façon générale, dès l'ouverture du cadavre d'un individu intoxiqué par le benzol, on est frappé par un premier fait : le sang a conservé une fluidité remarquable et présente une couleur rouge carmin rappelant celle que provoque l'intoxication oxycarbonée. Les muscles et les viscères sont eux-mêmes congestionnés et présentent cette même coloration rouge vif. Cette remarque s'applique évidemment, surtout, aux intoxications aiguës ou subaiguës. Il est bien certain, en effet, que l'anémie marquée et prolongée d'une intoxication chronique, entraîne quelquefois, au contraire, une décoloration des organes.

Les hémorragies viscérales et périviscérales nombreuses, sont un second fait notoire pour l'observateur. Elles peuvent être représentées par un simple piqueté hémorragique ou réaliser un gros foyer. Celui-ci peut se produire en un point quelconque de l'économie et se trouve être quelquefois la cause de la mort. Lenoir et Claude ont ainsi rapporté un cas de mort subite par hémorragie bulbo-protubérantielle chez un ouvrier atteint de purpura. Déro-

bert a cité un cas d'hémorragie pie-mérienne du lobe occipital gauche. Ces hémorragies peuvent être aussi rénales, surrénales, intestinales, etc... La dégénérescence graisseuse est une autre remarque générale importante que l'on fait à la coupe des viscères. Certains auteurs ont même signalé la présence de graisses indépendantes de toute dégénérescence, et dues à une mobilisation et une accumulation dans certains organes.

Ceci dit, nous allons considérer individuellement les divers appareils et leurs altérations, en particulier les organes hématopoïétiques, sans revenir sur les éléments du sang.

Les poumons participent à la congestion générale, et sont parsemés de taches de Tardieu. A la coupe, on peut noter des infarctus, un liquide sanguinolent et spumeux s'échappe des cavités.

Le cœur présente souvent des ecchymoses sous-péricardiques.

Le cerveau, indépendamment des hémorragies possibles, est congestionné dans son ensemble, présentant une rougeur caractéristique avec, parfois, des suffusions sous-piémériennes.

Les reins, injectés de sang, présentent de nombreuses hémorragies. Histologiquement on peut noter des lésions portant :

— soit sur les glomérules de Malpighi qui sont en général dilatés, avec hémorragies intra-glomérulaires et nécrose du cytoplasme des éléments cellulaires;

— soit sur les tubes droits. Le protoplasme des cellules bordantes est le plus atteint; il est souvent détruit et on peut le trouver, fragmenté, accompagné de quelques noyaux, dans la lumière du tube. Dans les cellules moins altérées le protoplasme est réduit à une mince couche entourant un noyau basal;

— soit enfin sur les tubes contournés, qui sont en général les plus lésés. Le revêtement épithélial est abrasé et une disparition presque complète des noyaux ne permet pas d'en trouver plus de trois ou quatre par tube.

On a pu noter une réaction fibroblastique intertubulaire, mais le fait capital est une vasodilatation avec hémorragies dans les plages séparant les tubes.

Les testicules et les ovaires présentent des altérations

particulièrement étudiées par Hett sur la souris. Dans les testicules, les cellules de l'épithélium germinatif sont les plus sensibles et souvent détruites. Les méats épидидymaires sont remplis d'éléments qui n'ont pu arriver à maturité et que le testicule élimine. Chez les animaux intoxiqués par injections, les lésions ont paru plus importantes que par inhalation et les canaux n'arrivent pas à former du sperme normal.

L'action sur les ovaires serait due, d'après Hett, aux qualités de solvants des lipides que possèdent les benzols et qui leur permettent d'agir électivement sur les organes riches en substances graisseuses. L'action toxique se traduirait par une augmentation du nombre des follicules dégénérés. De plus, il existerait une transformation de l'épithélium folliculaire et de l'ovule, due à une mitose anormale et prématurée, par suite d'une segmentation parthénogénétique.

Le pancréas est congestionné et les îlots de Langerhans œdémateux.

La Thyroïde, les surrénales, sont hypertrophiées et plus jaunes que normalement.

Les vaisseaux présentent des altérations des parois en rapport avec le purpura : soit dégénérescence granulo-graisseuse, soit lésions de nécroses favorisées peut-être, dans certains cas, nous y reviendrons, par un état de carence en vitamine C.

Le foie, souvent gros, est généralement brun jaunâtre, légèrement pâle, avec un persillé rougeâtre par places.

L'examen histologique révèle, là aussi, les signes majeurs : hémorragies trabéculaires et zones de dégénérescence graisseuse. Par endroits, on distingue des zones très acidophiles, constituées par des amas de cellules hépatiques en voie de nécrose de coagulation. Le protoplasme est homogène, effaçant les membranes cellulaires et la disposition en travées. Les noyaux sont parfois énormes et en mitoses; dans les plages altérées ils sont granuleux ou complètement détruits. Parfois on peut observer la coexistence de zones de régénération, voisines des plages de dégénérescence. Les cellules de Küppfer sont en général indemnes. Notons bien ces lésions du foie, et des surrénales. Nous leur attribuerons, en effet, une importance capitale dans l'étude du métabolisme de la vitamine C au cours du benzolisme chronique.

Les ganglions sont facilement visibles, par suite de leur coloration rouge vif. Les points folliculaires ont plus ou moins disparu. Les sinus sont élargis, œdémateux, encombrés de cellules desquamées. La trame enserre dans ses mailles des plamocytes et des grands monocytes.

La rate est très foncée, de coloration vineuse à la coupe; la pulpe blanche est difficilement visible. Dans l'ensemble on constate une disparition partielle des éléments actifs de la rate, les réactions myéloïdes sont absentes. Les centres germinatifs des corpuscules de Malpighi sont improductifs et les cordons de Billroth sont vides. Par contre les sinus sont béants, contiennent des hématies, quelques lymphocytes, des éosinophiles, des cellules desquamées et surtout des pigments ferriques engendrés par la désintégration de l'hémoglobine.

La moelle osseuse subit des altérations particulièrement importantes; nous avons déjà signalé la prédominance des lésions du tissu myéloïde sur celles du tissu lymphoïde. Prélevée au niveau du sternum, des vertèbres ou du tiers supérieur du fémur, la moelle osseuse revêt un aspect différent suivant le degré de ses lésions et ses réactions plastiques ou aplastiques. Dans le premier cas, elle a un aspect rouge franc, et une densité augmentée : un fragment tombe au fond de l'eau au lieu de flotter, comme une moelle normale. En cas de réaction aplastique, la moelle est jaune, sa densité très diminuée, elle flotte à la surface de l'eau.

Le degré de l'atteinte médullaire se retrouve aussi dans les aspects microscopiques. Au cours de la réaction plastique, il y a, dans la moelle, un retour à l'état prémédullaire du fœtus et de l'embryon avec hypergénèse et apparition de nombreux mégalo blastes et normoblastes. Si, expérimentalement, on cesse les injections de toxique, la régénération se produirait spontanément, d'après Selling, au bout de 3 à 4 jours. Il nous semble qu'en réalité cette régénération ne puisse survenir qu'après un temps beaucoup plus long. En cas de réaction définitivement aplastique, on assiste au développement d'un tissu conjonctif mucoïde, jaune. La moelle a un aspect gélatineux et peut présenter une dégénérescence grasseuse, le tissu myéloïde est étouffé, l'érythropoïèse arrêtée.

Fréquemment, on est en présence d'un aspect microscopique rappelant celui décrit sous le nom de moelle de surreau, avec des grandes alvéoles à peu près vides, présen-

tant seulement, à la périphérie, quelques éléments cellulaires clairsemés. Ces éléments figurés subsistants, sont des érythroblastes groupés en manchons périvasculaires et des normoblastes, d'ailleurs diminués par rapport au chiffre normal. Les éléments granuleux sont les plus atteints : de rares polynucléaires subsistent et des myélocytes à granulations basophiles. Les mégacaryocytes sont presque inexistantes et très altérés. On observe généralement une abondance relative de mononucléaires et de lymphocytes surtout, s'opposant à la rareté des formes de la série myéloïde.

Suivant l'intensité de l'atteinte médullaire, on distingue schématiquement divers syndrômes. Si les altérations sont partielles, on peut observer une diminution de la granulopoïèse se traduisant théoriquement, à l'extrême, par l'agranulocytose pure de Schulz; ou bien une atteinte de l'érythropoïèse avec ses anémies plastiques ou non; enfin une destruction des mégacaryocytes et des hématoblastes entraînant un purpura hémorragique. Mais, dans l'intoxication benzolique, les lésions médullaires sont en général massives provoquant une panmyélophthisie en rapport avec le syndrome décrit par Franke sous le nom d'aleucie hémorragique. Nous reviendrons plus loin sur l'intérêt pronostique, que peut présenter l'examen de la moelle osseuse au cours de l'intoxication benzolique.

La conclusion de cette étude anatomo-pathologique à propos de l'action toxique des benzols, est la prédominance marquée de l'action destructrice de ces solvants sur les organes hématopoïétiques, la moelle osseuse en particulier. Mais à côté de ces myélopathies du type aplastique, que nous considérerons comme l'effet le plus caractéristique des benzols, on a noté des types hyperplasiques. Outre ces manifestations destructrices (qui présentent divers degrés jusqu'à la myélophthisie globale avec altération involutive de tous les organes hématopoïétiques, ne laissant subsister que quelques éléments lymphoïdes) il faut signaler des syndrômes douteux comme la myélose globale pseudo-aplastique du Di Guglielmo et des manifestations d'hyperplasie aboutissant à de véritables leucémies. Ces cas de myélopathies leucémiques où l'hyperplasie porte surtout sur la rate et le foie, sont peu nombreux et présentent des aspects complexes. A côté de leucémies chroniques myéloïdes (P. E. Weil, Sabrazès) on a signalé des leucémies

lymphatiques (Falconer), aiguës (Delore, et Borgomano) et même des leucémies aiguës leucopéniques (cas de Marchal, de Tzanck, de Perrin).

La possibilité de retrouver, au cours même d'une évolution leucémique, une manifestation aplasique, nous paraît importante pour l'étude des myélopathies benzoliques. Cette notion pourrait faire considérer les altérations du type aplasique et hyperplasique comme pouvant évoluer parallèlement ou s'enchevêtrer, tout en accordant une prédominance aux altérations aplasiques.

SORT DES BENZOLS DANS L'ORGANISME

Répartition dans l'économie. — La notion d'une fixation partielle des benzols dans l'organisme, présente un double intérêt :

— D'abord intérêt médico-légal. La fixation dans les organes rend possible, en effet, par des réactions que nous avons vues, l'identification du toxique dans les viscères et par là, le diagnostic étiologique d'une intoxication.

— Intérêt doctrinal ensuite, par les lumières que cette fixation apporte à la pathogénie et la physiopathologie de l'intoxication benzolique. Nous allons voir que la localisation élective des benzols sur un organe, est en rapport avec une affinité toxique spécifique. Il est à la fois curieux et instructif de noter les modifications dans la répartition du toxique suivant l'intensité de l'intoxication.

C'est à Joachimoglu qu'on doit, en 1915, les premières études expérimentales sur la répartition du benzène dans l'organisme. Cet auteur trouvait les plus fortes quantités de toxique dans le cerveau (70 mgs pour 100 gr.) dans le foie (25 mgs) et dans le sang (12 mgs).

Gettler et Koppenhöfer, en 1935, avaient pu identifier le benzène dans le sang et les organes d'individus intoxiqués par inhalation de vapeurs benzoliques. C'était la confirmation chez l'homme, des études expérimentales précédentes, et l'affirmation de l'intérêt médico-légal de la recherche du benzène dans le sang et les viscères.

Laurian, en 1937, compléta cette étude en décrivant les variations des teneurs en benzène des différents organes suivant les phases de l'intoxication :

a) Dans l'intoxication expérimentale suraiguë (chien soumis à une atmosphère contenant 50 mgs de benzène par litre, tué en 37 minutes), la principale localisation est le cerveau qui contient 27 fois plus de benzène que le sang, viennent ensuite les surrénales qui en contiennent 2,6 fois plus, le foie dont la teneur par rapport au sang est de 1,8.

b) Dans l'intoxication subaiguë (chien soumis à une atmosphère contenant 26 mgs de benzène par litre et narcosé en deux heures) la teneur du sang est plus faible que dans l'intoxication suraiguë. Par contre bien que l'animal ait peu vécu, le toxique a eu le temps de se fixer sur certains organes particulièrement sensibles. Ce sont par ordre de teneurs décroissantes : la moelle osseuse, les surrénales, le tissu adipeux, qui présentent une électivité particulièrement nette. Ensuite viennent le pancréas, la rate et le cerveau.

c) Dans l'intoxication chronique (chien soumis à une intoxication quotidienne de quatre heures dans une atmosphère contenant 16 mgs de benzène par litre) le taux du benzène dans le sang est à son minimum. La moelle osseuse présente, et de beaucoup, la plus forte teneur en benzène. Les surrénales, le tissu adipeux, ensuite, sont les plus riches. A cette période de l'intoxication il est intéressant de noter le taux important de la bile, témoin de l'élimination du toxique par les voies biliaires.

Nous retiendrons de cette étude expérimentale :

— La teneur relativement forte du sang et la fixation élective sur l'encéphale à la suite de l'administration des fortes doses, responsables de l'intoxication aiguë.

— La localisation particulièrement nette sur la moelle osseuse dès que l'intoxication se prolonge. Nous noterons la rapidité de cette action qui est apparue après neuf heures d'intoxication chez le chien et qui se manifestait d'ailleurs par une hyperleucocytose.

— L'affinité du toxique, enfin, pour les surrénales et le foie sur laquelle nous aurons à revenir à l'étude des rapports du benzolisme et des carences en vitamine C.

Elimination. — Cette étude nous paraît intéressante, d'abord, parce qu'elle a trait aux dernières étapes de la physiopathologie de l'intoxication benzolique. Mais sur-

tout nous nous y arrêterons, parce que certains auteurs ont décrit des méthodes de dépistage précoce de l'intoxication, basées sur la recherche dans les excréta, des benzols ou de leurs dérivés chimiques d'élimination.

Les organes ne fixent pas la totalité des benzols introduits dans un organisme. Une partie est immédiatement éliminée et cette élimination serait complète, au bout d'un certain temps, chez un animal remis à l'air libre.

Ce sont les voies respiratoires qui éliminent la plus forte proportion des benzols. L'odeur de l'haleine est le témoin de cette élimination que viennent compléter les excréta. La bile, par le tube digestif et les matières, sont une autre voie d'élimination importante, moins d'ailleurs que les urines, sur lesquelles nous allons nous arrêter.

C'est dans les urines, en effet, qu'il paraît le plus facile de mettre en évidence les benzols qui s'y trouvent sous différentes formes. Diverses oxydations ont, en effet, transformé le benzène en phénols et diphénols (pyrocatéchine et hydroquinone). On a même voulu voir, dans le pourcentage du benzène oxydé et dans la rapidité de la réaction, un test de l'intensité des phénomènes d'oxydation d'un organisme. Ces phénols sont éliminés dans les urines sous forme de produits combinés à l'acide sulfurique ou à l'acide glycuronique. C'est à la formation de ces dérivés quinoïques qu'est due la coloration foncée que prennent quelquefois les urines après leur émission. L'oxydation du benzol peut aussi aboutir à la formation d'acide muconique qu'on a retrouvé, en très petites quantités d'ailleurs, dans l'urine d'animaux intoxiqués.

Si Laurian a pu noter une augmentation des phénols dans l'urine, une modification non moins importante nous paraît être l'augmentation du soufre neutre ou conjugué, par rapport au soufre minéral. C'est la combinaison de l'acide sulfurique aux phénols, dérivés oxydés du benzol, qui est à l'origine de cette élévation du soufre conjugué des urines. Sohn, Boruttau et Stadelmann ont remarqué ces modifications urinaires chez des leucémiques traités par le benzène. Callow et Hele les ont retrouvées dans l'urine de chiens intoxiqués expérimentalement. Yant a même observé un parallélisme entre les modifications du rapport du soufre conjugué au soufre minéral et les variations du taux du benzène de l'air respiré. Jost observant des ouvriers intoxiqués, a noté une augmentation simultanée du soufre

conjugué et de l'acide glycuronique de l'urine. Récemment, Vigliani a examiné de nouveau cette question du taux urinaire des dérivés sulfo-conjugués et en a tiré des conclusions pratiques. Au cours de l'étude que nous ferons de la prophylaxie des intoxications benzoliques nous aurons à revenir sur cette importante notion.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Au début de ce chapitre, nous allons préciser un certain nombre de points de notre plan de travail qui nous serviront à limiter le champ si vaste de l'étude clinique des intoxications benzoliques.

Tout d'abord nous négligerons les intoxications thérapeutiques, bien rares depuis l'abandon presque complet du benzène comme agent de traitement des leucémies. Ces intoxications sortent d'ailleurs du cadre professionnel que nous nous sommes assigné.

Nous ne reproduirons pas non plus des observations, personnelles ou non, d'individus intoxiqués. Elles ne mettraient chacune en relief qu'un aspect clinique de la question et ne nous dispenseraient pas d'une revue générale des formes de l'intoxication. Nous allons faire cette étude synthétique en nous appuyant sur des données classiques et des observations nouvelles. Nous nous arrêterons sur certains symptômes hématologiques qui ont pu suggérer la possibilité d'un terrain carencé favorable à l'apparition et à l'évolution de l'intoxication benzolique.

Enfin nous ne nous attarderons pas à l'étude des intoxications aiguës. Il s'agit là d'accidents du travail plutôt que de maladies professionnelles. Leur prophylaxie est du ressort de l'ingénieur qui doit surveiller l'étanchéité, le bon fonctionnement des appareils. Dans l'intoxication chronique, elle-même, nous n'attribuerons une grande importance qu'aux signes prémonitoires. Ce sont eux qui permettent au médecin d'usine de dépister le benzolisme latent et de prévenir, par des mesures médicales et sociales prises en collaboration avec le chef d'entreprise, l'éclosion des ma-

nifestations évidentes de l'intoxication dont le pronostic, nous le verrons, devient alors si sombre.

FORMES CLINIQUES DES INTOXICATIONS BENZOLÉES

LES INTOXICATIONS AIGUES

Ce sont celles qui ont fait l'objet des premières observations cliniques, les intoxications chroniques ayant été longtemps méconnues.

C'est Perrin qui, en 1861, relate pour la première fois ces accidents. L'année suivante, dans le journal anglais *The Lancet*, paraît une publication intitulée « Un nouveau poison industriel ». On y décrit un cas de mort à la fois par ingestion et inhalation. Le protocole d'autopsie signale une congestion générale et des hémorragies gastriques. Viennent ensuite les observations de Quinquaud en 1870, de Reynal et de Benech en 1878, de Gabalda et de Guyot en 1879. En 1907 Lewin rapporte un cas grave, mais non mortel : ouvrier intoxiqué au cours du nettoyage d'une cuve qui avait contenu un mélange de naphthaline et de benzène mais qui avait été lavée plusieurs fois et était vide depuis 24 heures. En 1910, Rambousek pouvait réunir 22 cas d'intoxications aiguës. Quelques-unes ont encore été rapportées depuis. En 1931 des cas ont été observés dans une usine de Wiener-Neustadt et Himmel en 1933 en a signalé en Allemagne. On a pu aussi rapporter des cas d'intoxications suraiguës par ingestion. Elles ont quelques symptômes spéciaux que nous allons énumérer : Une sensation de brûlure à l'estomac suit rapidement l'ingestion, la salive est abondante, la déglutition douloureuse. Les vomissements sont précoces. Le malade est cyanosé, dyspnéique, et la mort peut survenir. On a signalé une éruption polymorphe prurigineuse, la possibilité d'un catarrhe des muqueuses respiratoires et intestinales. Si la dose ingérée est faible, les troubles peuvent être limités à un état ébrioux, suivi de céphalée, de courbature avec diarrhée. A part ces quelques symptômes particuliers on peut décrire les mêmes formes cliniques aux deux modes d'intoxication. D'une façon générale, d'ailleurs, l'absorption par voie digestive étant beaucoup plus lente que par voie respiratoire, les intoxications par ingestion sont moins dangereuses que par inhalation et laissent quelquefois le temps d'administrer des

vomitifs. Mais ces cas, dus à des erreurs, chez des enfants surtout, ou à des tentatives de suicide, sont moins importants pour notre étude professionnelle que les accidents mortels survenus chez des ouvriers.

Ces intoxications aiguës sont devenue très rares, dans l'industrie, par suite du perfectionnement de l'appareillage. Elles sont le fait d'accidents fortuits exceptionnels, tels que l'explosion d'un appareil ou la rupture d'une canalisation.

Dans ces intoxications aiguës elles-mêmes nous distinguerons plusieurs types :

a) Des formes légères, marquées par un état ébrieux, mais aussi par une sensation d'euphorie telle, que l'intoxiqué n'a pas conscience du danger, et qu'il résiste lorsqu'on veut l'éloigner. A cette phase de griserie succèdent un assoupissement, une lassitude qui rendent déjà difficile la fuite, lorsque le danger devient évident. Des bourdonnements d'oreille surviennent, des vertiges, des nausées, tandis qu'une céphalée s'installe. Ces troubles se dissipent en général à l'air.

b) Des formes graves, dont la symptomatologie, de même que les doses de toxiques nécessaires pour les provoquer, varient suivant la sensibilité du sujet. On observe en général une phase d'excitation analogue à celle que provoque l'éthylisme aigu et qui est rapidement suivie par une phase dépressive avec vomissements, obnubilation, paralysie sensorielle et motrice puis perte de connaissance. Les pupilles sont dilatées, la respiration rapide et superficielle, les sphincters incontinents. La mort peut survenir brusquement par collapsus cardiaque ou après un ou plusieurs jours. Dans ce cas, la respiration se ralentit, le pouls est petit, accéléré, la tension artérielle s'abaisse, la peau et les muqueuses sont livides. Des hémorragies, parfois viscérales, peuvent survenir.

Si la guérison survient, il peut subsister des séquelles : vomissements, céphalée et vertiges. Stiefler a observé un malade qui, quatre mois après une intoxication grave, présentait encore des crises comitiales, conservait de l'amnésie et de l'apathie. Les muqueuses peuvent présenter des lésions passagères d'irritation locale provoquées par l'action du benzol. Les produits bruts, qui contiennent certaines substances particulièrement irritantes, provoquent plus

fréquemment ces troubles, on a même pu observer, dans ce cas, des lésions superficielles de la cornée.

c) Des formes très graves ou foudroyantes. Si l'on est en présence d'une inhalation massive de benzols, la mort peut survenir par asphyxie, les vapeurs toxiques se substituant à l'air respirable. Dans les intoxications suraiguës, presque immédiatement l'ouvrier tombe à terre, perd connaissance et présente un état comateux entrecoupé de crises convulsives et même de délire. La peau a une coloration rosée, le visage cyanosé, les muqueuses ont cette teinte caractéristique rouge-cerise que nous avons déjà signalée. La mort survient plus ou moins rapidement par paralysie des centres respiratoires. On a rapporté (Sury-Bientz), le cas d'un ouvrier qui respira accidentellement, dans un atelier, de grandes quantités de vapeurs benzoliques. Il n'eut que le temps de courir vers l'extérieur, criant qu'il avait le « feu dans le corps », et tomba mort à la porte. Hamilton, Baschemann, Lehmann ont cité des cas analogues. Chassevant a publié une observation intéressante au sujet de la rapidité, parfois surprenante, de l'action toxique. Il s'agissait d'un ouvrier qui, ayant ouvert par inadvertance le robinet de vidange, à gros débit, d'un réservoir de benzols, fut immédiatement enveloppé de vapeurs. Il perdit connaissance sur le coup, sans avoir pu fermer le robinet, et mourut en quelques instants.

LES INTOXICATIONS CHRONIQUES

Dans cette étude il nous a paru utile de considérer deux cas.

Dans une première partie, nous verrons les manifestations cliniques de l'intoxication chronique déclarée. Ce cas correspond au type du malade à l'hôpital. Le problème qui se pose alors, au médecin traitant, est surtout d'établir une thérapeutique et un pronostic sur l'évolution de l'intoxication.

Dans une seconde partie, nous étudierons les signes qui permettent de déceler l'atteinte, encore latente, de l'organisme par les benzols, avant même qu'elle ait des manifestations cliniques redoutables. Ce second cas correspond au problème posé au médecin d'usine. L'intérêt capital de ce dépistage n'échappe à personne. Il permettrait, par un changement d'emploi, de soustraire l'ouvrier à l'action du

toxique avant que surviennent les accidents de l'intoxication chronique déclarée. On sait, en effet, que ces accidents, une fois déclenchés, sont parfois irrémédiablement évolutifs. Mais nous verrons malheureusement, les difficultés d'un dépistage aussi précoce par les moyens classiques et l'intérêt qu'il y aurait à trouver un test clinique témoin du benzolisme latent.

I. — *L'intoxication benzolique chronique déclarée.* —

Cette forme clinique ne fut individualisée qu'assez longtemps après l'introduction de la notion de toxicité des benzols et la publication des premières observations d'intoxications aiguës. Les éléments de ce syndrome, aujourd'hui classique et sans doute complet, ont été groupés peu à peu, à la suite d'observations cliniques et d'enquêtes dont nous allons citer tout de suite les principales.

Quinquaud, en 1879, fut le premier à attribuer une origine benzolique à des troubles chroniques, en l'occurrence une « anémie prononcée ». En 1897, au Congrès de Moscou, Santesson, de Stockholm, présenta les observations de neuf ouvrières employées à la préparation d'une dissolution benzolique de caoutchouc, dans une fabrique de pneumatiques pour bicyclettes à Upsala, en Suède. Elles présentèrent une anémie, du purpura, des hémorragies multiples et quatre succombèrent. L'autopsie révéla une dégénérescence graisseuse, du foie en particulier. La même année, Lenoir et Claude purent étudier d'une façon complète l'intoxication d'un teinturier. Cet ouvrier avait une anémie aiguë avec purpura hémorragique. Il mourut après quelques mois et l'autopsie put être faite. Elle permit de constater un épanchement pleural hémorragique, des infarctus du myocarde et des foyers d'hémorragies cérébrales. En 1910 parurent les observations de Parker, de Baltimore, qui ont donné lieu aux remarquables travaux de Selling mentionnés dans notre étude toxicologique. En 1914 Julien et Bonn signalèrent un cas de purpura avec hémorragies gingivales, chez un ouvrier employé à enduire des pièces de toile d'une dissolution benzolique de caoutchouc. Pendant la grande guerre, la production des benzols s'étant considérablement accrue, après 1918 leur emploi s'étendit à une foule d'industries des plus variées. Les observations d'intoxications se multiplièrent alors, enrichissant la séméiologie. Nous citerons parmi les plus importantes celles de Vaquez et Va-

coël, de Aubertin, de Delarue en 1920. En 1922, les travaux furent encore plus nombreux : Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl publièrent un cas d'anémie grave avec purpura. Chambovet signala les petits signes du benzolisme. Flandin et Roberti rapportèrent un cas de purpura hémorragique mortel. En 1924, Cremieu cita un cas d'anémie grave. L'année suivante, furent publiés les résultats d'une enquête dans une manufacture de Chaussures de l'Ohio.

En 1928, Duvoir, dans son rapport au 13^e congrès de Médecine légale, étudie les troubles du sang. C'est en 1928, aussi, que Delore et Bergomano apportent la première observation de leucémie, survenue au cours d'une intoxication benzolique. La même année, Laignel-Lavastine, Lévy et Desoille rapportent à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, l'observation d'une anémie aplastique hémorragique mortelle. Rivet et Guedé signalent eux aussi un cas mortel. En 1931, 27 cas d'intoxication dont 5 mortels, survenus dans une usine autrichienne, sont rapportés par Adler-Herzmark. En 1932 P.-E. Weil publie un second cas de leucémie benzolique.

Plus récemment, P.-E. Weil a observé une anémie hyperchrôme, puis ont paru les observations de Merklen et Israël (1934), de Leblond, de Olmer, de Boulignat en 1937. La même année, Sabrazès et Bideau ont signalé un cas de leucémie myéloïde, puis Marchal, Maurel et Porge un syndrome agranulocytaire. Enfin, en 1938, en dehors d'études sur le benzolisme latent et que nous reverrons ailleurs, ont paru les observations de Lamy, Kissel, Pierquin et une discussion de Duvoir, Pollet et Arnoldson sur les polynevrites benzoliques.

Nous aurions pu apporter une observation nouvelle, les intoxications benzoliques sont malheureusement suffisamment nombreuses. Mais notre description serait limitée à la forme clinique envisagée. Nous aurions pu citer et discuter une des observations récentes les plus typiques. Nous avons préféré grouper les précédentes publications et en faire une étude critique. La synthèse de leurs conclusions nous permet de brosser un tableau plus complet des intoxications chroniques benzoliques.

Notre étude toxicologique sur l'action des benzols administrés, expérimentalement, à doses faibles longtemps prolongées, laisse prévoir la séméiologie des intoxications chroniques. Nous avons vu que, dans ces conditions, les ben-

zols ont une action toxique élective sur le sang et les organes hématopoïétiques. Les signes majeurs seront donc hématologiques. C'est par leur description que nous commencerons.

Par ailleurs, nous avons dit le rôle, probablement indirect, des benzols dans l'apparition de signes nerveux, que nous décrirons ensuite et qui peuvent survenir au cours des intoxications chroniques.

A. — *Les hémopathies benzoliques*

Les trois grandes fonctions de la moëlle osseuse sur lesquelles les benzols agissent sont l'érythro, la granulo et la thrombopoïèse. Les manifestations cliniques qu'engendrent respectivement chacune de ces atteintes seront donc l'anémie, l'hypogranulocytose et la leucopénie qu'elle provoque. le purpura, enfin, lié à la thrombopénie. Certaines publications, en rapportant des cas d'anémie benzolique, de purpura benzolique ont pu faire croire à une action des benzols limitée à une des 3 fonctions citées de la moelle osseuse. En n'envisageant ainsi que le cas particulier d'une observation clinique donnée on a pu forger l'entité d'un syndrome anémique ou purpurique isolé. En réalité, malgré une note dominante, anémique le plus souvent, l'atteinte médullaire diffuse, plus ou moins discrète, est en général mise en évidence par des examens complets. Après cette mise au point nous serons plus à l'aise, pour décrire des formes cliniques anémiques ou hémorragiques de l'intoxication benzolique.

1° *Formes cliniques à prédominance anémiques.* — Dans cette étude du benzolisme déclaré, nous n'envisageons que des symptômes nets de la période d'état de l'intoxication.

Les signes fonctionnels. — Le malade accuse avant tout de l'asthénie, symptôme précoce sur lequel nous reviendrons. Cette adynamie s'accompagne de vertiges, d'éblouissements, de bourdonnements d'oreilles, parfois même de lipothymies. La dyspnée est le second trouble fonctionnel important de ce syndrome. On la retrouve, plus ou moins intense, dans toutes les observations. Les troubles digestifs, ensuite, sont souvent signalés : Une douleur buccale à la déglutition due à la glossite signalée par Hunter. Des digestions longues, pénibles, accompagnées de nausées. La

diarrhée est à peu près constante. Parmi les troubles circulatoires, les malades peuvent accuser des palpitations, des algies parfois à type angineux. Des troubles nerveux peuvent survenir au cours de ces anémies, nous y reviendrons dans un paragraphe spécial. La fièvre est constante et serait proportionnelle à l'anémie. En général atteignant 38° ou 38°5 le soir, elle peut osciller entre 38 et 39° dans les cas graves.

L'examen du malade révèle d'emblée son aspect caractéristique. Les téguments sont d'une pâleur cireuse, les muqueuses décolorées. Loin d'être émacié, le malade paraît souvent bouffi. Cet aspect est parfois le fait d'une conservation des graisses, mais souvent aussi d'une infiltration œdémateuse, surtout marquée à la face et aux malléoles. Des taches purpuriques plus ou moins discrètes, voire des hémorragies nous paraissent constantes, même dans cette forme anémique. Nous avons déjà signalé la possibilité d'une glossite, caractérisée par de petites ulcérations, des taches rouges et des vésicules sur les bords de la langue. On peut noter à l'auscultation des souffles anémiques, cardiaques et systoliques, ou vasculaires et continus. Nous décrirons à part les signes nerveux, liés à l'anémie, qu'on peut observer dans les cas graves. C'est dans ces cas aussi qu'on a signalé la possibilité d'un syndrome d'ictère hémolytique. L'examen du chimisme gastrique met en évidence, en dehors de toute lésion cancéreuse, soit de l'hypochlorhydrie, soit de l'achylie, avec une acidité totale élevée due à la présence d'acide lactique.

L'étude hématologique de ces formes anémiques des intoxications benzoliques permet de préciser un certain nombre de leurs caractères.

L'hémoglobine est toujours abaissée, de façon globale. Mais cette diminution, parfois considérable, n'est, le plus souvent, pas proportionnelle à l'hypoglobulie. La valeur globulaire est en général supérieure à l'unité. C'est une des caractéristiques de ces « anémies benzoliques », d'être hyperchromes.

Les signes hématologiques permettent surtout de décrire deux tableaux, aux formes anémiques de l'intoxication benzolique : les anémies plastiques et aplastiques. Cette distinction a sans doute un intérêt didactique. Mais elle est avant tout liée au potentiel régénérateur de la moëlle osseuse, de là son importance pronostique. Il y a

évidemment un moyen d'appréciation de l'intensité de l'atteinte médullaire et de l'aplasie, plus direct que ce reflet sanguin, c'est la ponction sternale. Mais comme l'intérêt de cet examen, essentiel pour suivre l'évolution des hémopathies benzoliques dépasse le cadre des anémies, nous l'étudierons plus en détail au pronostic général de l'intoxication chronique.

a) Les anémies plastiques sont les plus rares. Le nombre des hématies est plus ou moins diminué, mais la déglobulisation n'atteint pas l'intensité des anémies aplastiques. Ettinger, en 1922, rapportait à la Société de Médecine Légale un cas présentant 2.000.000 d'hématies et 2.100 leucocytes.

Une leucopénie simultanée est constante, mais ne dépasse pas, en général, les diminutions leucocytaires observées au cours de l'anémie pernicieuse commune. La formule leucocytaire traduit une mononucléose apparente, par abaissement du nombre des polynucléaires neutrophyles. Cette neutropénie, dans les cas typiques d'anémie plastique est peu marquée.

Le caractère principal de ces anémies plastiques est la présence, dans le sang, d'aspects et de formations cellulaires liés à l'activité médullaire. Ce sont d'abord des déformations globulaires : la poïkilocytose est la plus constante, l'anisocyte revêt en général le type de la macrocytose. Ces constatations ont surtout un intérêt pronostique favorable. Les hématies polychromatophiles, ponctuées ou granulo-filamenteuses ont la même signification. Mais les meilleurs témoins, dans le sang, de la capacité fonctionnelle de la moëlle osseuse sont les hématies nucléées. Leur nombre est variable de 1 à 5 % leucocytes. Des trois variétés d'hématies nucléées : normoblastes, mégaloblastes et microblastes, les seconds sont plus fréquemment rencontrés. La réaction myéloïde se caractérise enfin par l'apparition dans le sang d'éléments jeunes : myélocytes à granulations surtout neutrophiles, myéloblastes, grands lymphocytes et quelques hémohistioblastes.

Le myélogramme montrerait de nombreux normoblastes, des hématies polychromatophiles, des proérythroblastes et des formations en caryokinèse ou anormales, comme les gigantoblastes.

b) Les anémies aplastiques sont malheureusement de beaucoup les plus fréquentes, au cours des intoxications

benzoliques déclarées. Leur pronostic n'en est que plus sombre. La caractéristique de l'examen hématologique est la pauvreté des signes : il y a une déglobulisation marquée et c'est tout. Dans ce cas, ni poïkilocytose ni anisocytose, aucune déformation globulaire ni modification tinctoriales. Le fait capital est ici l'absence des hématies nucléées, qu'on trouvait dans l'anémie plastique. La ponction sternale apporterait la preuve de l'aplasie médullaire. La moëlle osseuse a l'aspect classique de la moëlle de sureau. Elle est uniquement formée de vésicules graisseuses au milieu desquelles on trouve quelques rares hématies et des lymphocytes.

La baisse du nombre des hématies est rapide, progressive, parfois considérable. En 1922, Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl rapportaient à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, un cas d'anémie avec 1.000.000 d'hématies et 1.000 globules blancs. Mazel, en 1923, publiait une observation où le nombre des hématies était de 1.020.000, celui des leucocytes de 600, sans aucun symptôme de régénération médullaire. Laignel-Lavastine, Robert Lévy et Desoille (dans la publication classique d'une anémie aplastique hémorragique mortelle, survenue chez une ouvrière employée au collage des pièces de vêtement imperméables) ont signalé un nombre de globules rouges extrêmement bas : 700.000 par mm³ et 600 leucocytes. Cette déglobulisation peut être d'ailleurs très rapide : dans une observation de Flandin et Roberti, le nombre des hématies s'est abaissé, dans les trois jours qui ont précédé la mort, de 2.110.000 à 774.000.

Les leucocytes diminuent en général considérablement dans ces anémies aplastiques. En citant diverses observations, surtout celles de Mazel, de Laignel-Lavastine où le nombre des leucocytes était particulièrement bas : 600, nous avons mis en évidence la leucopénie de ces formes aplastiques. Le taux des hémotoblastes décrit, en général, la même courbe descendante. Cet ensemble se retrouve notamment dans l'observation de Weil et Benzaquen, publiée en 1935. Les observations sont rares où la déglobulisation ne porte que sur la série rouge sans tendance hémorragique. Nous citerons celle de Delarue en 1920, celle de Schneider en 1930, celle de Weil et Lehmann, qui décrivent en 1933 une anémie hyperchrome, sans manifestations hémorragiques.

La formule leucocytaire de ces formes aplastiques tra-

duit une mononucléose apparente, par abaissement du nombre des polynucléaires, avec très souvent une augmentation des éosinophiles.

Mais il devient difficile d'accorder l'épithète « d'anémie benzoliques » à ces syndrômes. Nous y trouvons une hypoglobulie rouge et blanche, une neutropénie, une thrombopénie et la moëlle osseuse peut-être aplasique. Cet ensemble se traduit cliniquement par des signes anémiques habituels auxquels s'ajoutent des tendances hémorragiques. Nous rejoignons par là les syndrômes de Frank. Certaines formes aplasiques servent donc de trait d'union entre ceux-ci et les anémies et rappellent que la moëlle osseuse forme un tout homogène. Si la fonction érythropoïétique médullaire est la plus atteinte, les autres fonctions, leucopoïétiques et thrombopoïétiques ne sont pas exemptes. Les archétypes que l'on décrit un peu artificiellement n'ont pas de limites nettes et s'intriquent plus ou moins par l'intermédiaire de multiples formes de transition.

2° Formes cliniques à prédominance purpurique. — En étudiant ces manifestations purpuriques de l'intoxication benzénique, nous abordons un des syndrômes les plus importants de ces intoxications. C'est sans doute le plus constant : nous le retrouverons dans la plupart des observations, plus ou moins masqué par un symptôme prédominant, variable suivant les formes. Nous retrouverons aussi des manifestations purpuriques, plus ou moins discrètes, comme signe révélateur du benzolisme latent. Nous allons décrire ici un tableau d'intoxication benzolique déclarée où le syndrôme purpurique est au premier plan. La constance de ces manifestations purpuriques à travers les formes du benzolisme, nous paraît remarquable. Peut-être cette notion pourrait-elle contribuer à résoudre divers problèmes : le terrain sur lequel se développent plus volontiers les accidents benzoliques, et l'action intime du toxique dans l'organisme sur certains métabolismes, en particulier celui de la vitamine C.

Des formes légères de « purpuras benzoliques » ont été signalées dans les observations de Chambeyet, en 1922, de Téléký et Weiner, en 1924, et plus récemment, en 1934, de Dumas et d'Israël.

Les auteurs ont noté des troubles peu marqués de l'état général, quelques tendances hémorragiques, gingivales,

utérines surtout, et des ecchymoses faciles. Lorsque ces signes amènent à consulter et qu'on pratique un examen de sang, on constate une anémie légère avec une leucopénie discrète, une mononucléose relative et quelquefois une augmentation des éosinophiles.

En général, d'ailleurs, ces signes ne sont pas assez importants pour alarmer l'ouvrier, qui ne les signale pas. Leur étude entre donc dans le cadre du benzolisme latent où nous les développerons.

Le syndrome purpurique complet a été décrit dans les formes graves d'intoxication benzolique.

Le début est marqué par de la fatigue, des céphalées, parfois même apparaissent précocement des hémorragies : épistaxis ou gingivorragies. Cette asthénie paraît un symptôme remarquable; on la retrouve au début de toutes les formes du benzolisme chronique.

La période d'état présente une symptomatologie particulièrement riche.

a) L'éruption cutanée peut revêtir différents aspects : soit de simples pétéchie, soit des ecchymoses plus ou moins larges, soit même de véritables bosses sanguines auréolées d'un cercle brunâtre, en rapport avec un épanchement sous-cutané.

b) Les hémorragies peuvent être muqueuses, telles que les pétéchie buccales. Plus souvent elles se présentent sous l'aspect d'épistaxis, de gingivorragies et surtout de méno-métrorragies. On a pu signaler, plus rarement, des hémoptysies, des hémorragies rétinienne ou pharyngées. Des hémorragies viscérales (hématémèses, melœna, hématuries, voire même hémorragies cérébrales, méningées ou péritonales) sont exceptionnelles et introduisent des signes cliniques imprévus. On a pu signaler l'absence de manifestations cutanées, les hémorragies étant alors au premier plan. C'est le cas des observations de Askey, Brocher et de Brindeau chez une femme enceinte.

c) Une anémie, importante en général, complète le tableau clinique des formes purpuriques de ces intoxications benzoliques. C'est même là un caractère spécial, propre aux « purpuras benzoliques ». Dans les syndrômes purpuriques ordinaires, d'étiologie différente, l'anémie est liée aux hémorragies et peut-être peu marquée. Au cours du syndrome qui nous occupe il y a toujours, au contraire, une anémie disproportionnée par rapport aux hémorragies.

Elle est liée à l'atteinte simultanée de la fonction érythro-poïétique de la moelle osseuse et de la fonction thrombo-poïétique.

Cette anémie se traduit par les signes habituels : pâleur des téguments et des muqueuses, asthénie, dyspnée, tachycardie, possibilité de souffles vasculaires et cardiaques, d'œdèmes et de fièvre. Dans les cas graves, des signes nerveux d'origine anémique ont été signalés.

d) Le syndrome vasculo-sanguin comprend, d'une part, des signes propres à la maladie purpurique sans préjuger de sa nature et d'autre part, des syndrômes plus en rapport avec l'étiologie benzolique.

Les signes spécifiques du syndrome purpurique sont au nombre de quatre :

— La diminution des hémato blasts est le symptôme caractéristique dont les autres manifestations ne sont que la conséquence. Le nombre des hémato blasts est réduit à 50.000, parfois moins, dans certaines observations.

— Le temps de saignement est augmenté proportionnellement au degré de la thrombopénie. Il peut durer 30, 50 minutes et plus dans les cas graves. Le temps de coagulation, par contre, est peu modifié.

— L'irrétectibilité du caillot est encore un trouble en rapport avec la thrombopénie. Le caillot, qui se forme dans un temps normal ou à peine prolongé, ne se rétracte pas et ne laisse pas transsuder de sérum. Il peut présenter aussi certaines modifications plus rares, décrites par Weil et Isch-Wall : un émiettement ou une redissolution.

— Le signe du lacet, lié à la fragilité capillaire, est toujours positif. On le met en évidence, non seulement à l'aide du lien classique, mais encore par l'épreuve de la ventouse de Weil et Bocage, l'application du brassard de prise de tension artérielle. Ce dernier procédé a l'avantage de permettre l'appréciation de la pression exercée sur les vaisseaux et de faire des mesures constantes.

Ces troubles sont caractéristiques d'un syndrome purpurique, quel que soit son origine. Des modifications de la formule sanguine ajoutent à ce tableau des signes plus particuliers à son étiologie. Ces formes purpuriques de l'intoxication benzolique s'accompagnent en effet :

a) d'une diminution importante des hématies. Cette anémie est en général légèrement hyperchrome. La valeur globulaire est voisine de l'unité. Il est rare de trouver des

chiffres très supérieurs, comme en signalent Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl, qui ont observé un purpura avec anémie où la valeur globulaire atteignait 2,45. Suivant le degré d'atteinte médullaire on peut noter dans le sang la présence ou non des formes de régénération signalées aux anémies.

b) d'une diminution des leucocytes, constante et souvent masquée. Israël a même pu observer un cas de purpura hémorragique, coïncidant avec une septicémie surajoutée, où l'on ne trouvait plus de leucocytes dans le sang périphérique. Cette leucopénie porte électivement sur les polynucléaires neutrophiles dont le taux s'abaisse à moins de 40 %. On observe souvent, par contre, une augmentation des éosinophiles.

L'existence, au cours de ces « purpuras benzoliques » d'une anémie et d'une leucopénie importantes confirme la notion d'une action générale des benzols sur la moëlle osseuse, pouvant léser plus particulièrement une de ses fonctions, mais les atteignant toutes plus ou moins.

3° *Formes cliniques à prédominance leucopénique et agranulocytaire.* — De nombreuses recherches expérimentales ont établi depuis longtemps l'action leucolytique particulièrement nette des benzols. Au cours de l'étude toxicologique nous avons signalé les travaux remarquables de Selling qui, dès 1911, avait noté la leucopénie et la mononucléose relative par neutropénie.

Cette diminution des globules blancs, des polynucléaires neutrophiles en particulier, a été considérée comme une des manifestations les plus précoces de l'intoxication benzolique. Nous reviendrons sur cette notion au cours de l'étude du benzolisme latent.

Nous avons pu noter enfin cette leucopénie neutropénique comme épiphénomène dans des observations rapportant avant tout un syndrome anémique ou purpurique. La diminution des leucocytes, dans ces conditions, peut être considérable comme chez le malade de Laignel-Lavastine où leur nombre était tombé à 600 par mm³.

Dans certains cas, cette leucopénie peut être telle, qu'elle passe au premier plan. L'observation d'Israël en est un bel exemple : il a noté une disparition totale des leucocytes du sang périphérique, une aleucie complète. On a même décrit des formes où la leucopénie était la seule manifestation sanguine de l'intoxication benzolique. Newton

a signalé cette atteinte élective chez des chimistes américains qui s'étaient soumis pendant quinze jours à l'inhalation quotidienne de vapeurs de benzols. Mais si l'on se réfère au principe de l'action globale de ces toxiques sur la moëlle osseuse, on en déduit que ces observations sont prises au début d'une intoxication, comme celle de Newton, ou bien qu'elles ont négligé l'exploration des autres fonctions médullaires.

Si la leucopénie, isolée, doit être exceptionnelle, l'agranulocytose benzolique, entité clinique autonome, est sans doute aussi rare. Nous ne croyons pas en effet que les benzols puissent, au cours d'une intoxication chronique déclarée, provoquer l'agranulocytose, du moins telle que l'a décrite Schultz en 1922. L'agranulocytose de Schultz était, au point de vue hématologique, avant tout une disparition presque complète des polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles et basophiles) sans anémie, sans syndrome hémorragique. Nous avons vu que ce n'était pas là le propre des benzols, de frapper au cours d'une myélose déclarée, une seule fonction médullaire, en l'occurrence la granulopoïèse. De plus, parmi les polynucléaires, les éosinophiles sont souvent épargnés, si non augmentés, dans les intoxications benzoliques. Dans la description de Schultz, au contraire, les éosinophiles participent à la diminution générale des polynucléaires.

Mais il est incontestable que si cette agranulocytose pure isolée, du type schultz, ne correspond pas au mode d'action toxique de ces intoxications, une symptomatologie voisine, mais plus complexe réalisant des « syndromes agranulocytaires ». Ce cadre nosologique plus vaste est d'ailleurs appelé à se substituer, pour certains auteurs, à l'étroite agranulocytose de Schultz. Ces « syndromes agranulocytaires » associent à la granulopénie, soit une anémie, soit une tendance hémorragique, ou même les deux à la fois. Par cette atteinte multiple ils rentrent tout à fait dans la « note benzolique » habituelle.

De fait, un certain nombre d'observations d'intoxications benzoliques rapportent, parmi d'autres symptômes, des manifestations cliniques plus ou moins prédominantes de la granulopénie. Ettinger a signalé le cas d'un ouvrier caoutchoutier qui, à côté d'une anémie, présentait avant tout une angine nécrotique. Ces lésions de nécrose, buccales surtout, sont en effet la traduction clinique habituelle,

que nous allons étudier rapidement, de ces granulopénies.

Les syndromes agranulocytaires benzoliques, avec ou sans syndrômes anémo-hémorragique, sont avant tout marqués par une angine d'un aspect spécial, des signes généraux souvent graves et une modification caractéristique de la formule sanguine.

a) L'angine est considérée comme un signe précoce au cours de ces syndrômes. Au début elle se manifeste par une érythème de la zone amygdalienne, qui est tuméfiée. Un exsudat diphtéroïde tapisse la région. Des fausses membranes apparaissent, et, envahissant la gorge, peuvent en imposer pour une diphtérie maligne. Des ulcérations nécrotiques surviennent enfin. Elles peuvent s'accompagner d'escarres noirâtres et entraîner des signes fonctionnels particulièrement pénibles : trismus, dysphagie, odeur infecte de l'haleine.

Ce processus nécrotique peut déborder la région amygdalienne et provoquer des ulcérations sur les diverses muqueuses ou en un point quelconque de la peau.

b) Des signes généraux d'emblée marqués, suivent de peu l'apparition de l'angine. La fièvre atteint rapidement 39° et se maintient entre 39 et 40°. L'état général est simultanément très altéré. Le malade accuse de la céphalée, des courbatures, de la diarrhée, présente un état de tuphos et parfois un ictère.

c) Les examens de sang mettent en évidence les caractères spéciaux de ces syndrômes agranulocytaires. Dans ce cas, outre la diminution du nombre des polynucléaires, signalée dans l'agranulocytose pure de Schultz, on note une forte diminution des globules rouges et des hémato blasts. Ces deux altérations sanguines, entraînant l'une de l'anémie, l'autre du purpura ou des hémorragies, relient les syndrômes agranulocytaires aux syndrômes benzoliques précédemment décrits. Elles nous révèlent les liens étroits qui unissent les divers aspects hématologiques de l'intoxication benzolique déclarée. Ces manifestations complexes de l'action toxique, à la fois neutropéniques, anémiques et thrombopéniques nous conduisent aux limites du syndrôme de Frank, l'aleucie hémorragique, que nous verrons, plus ou moins au complet, être le syndrôme clinique habituel provoqué par les benzols.

4° *Formes cliniques à type leucémique.* — Nous abordons là l'étude de syndrômes beaucoup plus rares et appa-

remment bien différents des précédents. Nous avons considéré jusqu'alors les divers aspects cliniques de l'aplasie médullaire. Tout en accordant toujours à l'action toxique des benzols, une large prédominance aplasique, nous allons citer quelques observations de leucémies benzoliques, qui témoignent de la possibilité d'un processus hyperplasique au cours des intoxications. Dans notre étude toxicologique, nous avons d'ailleurs vu qu'à la suite de ces observations, des expérimentateurs ont pu reproduire chez l'animal, dans des conditions bien définies de doses toxiques, des syndromes hyperplasiques.

Le premier cas de leucémie benzolique a été rapporté en 1928 par Delore et Borgomano. Il s'agissait d'un ouvrier de 41 ans, employé depuis quinze ans à l'essorage du pyramidon par le benzène. Le malade présenta une leucémie aiguë à laquelle il succomba en trois semaines. A l'examen clinique on notait une polyadénopathie, une légère splénomégalie, et surtout un purpura hémorragique grave. L'examen du sang révélait une anémie : 3.140.000 hématies; le nombre de globules blancs s'élevait à 542.000.

En 1932, P. E. Weil publiait l'observation d'une femme de 62 ans, travaillant depuis quinze ans dans un atelier où elle manipulait une dissolution benzolique de caoutchouc, et qui mourut en deux ans d'une leucémie myéloïde. La leucocytose atteignait 68.000 globules blancs, et le nombre des globules rouges était tombé à 1.650.000. Une des particularités remarquables de cette leucémie était donc la présence d'une anémie grave aplastique.

Des publications étrangères parurent ensuite : Alice Hamilton a aussi rapporté une leucémie benzolique. Martland a signalé un cas de leucémie mortelle à forme gastro-intestinale, sans modifications sanguines notables, survenue chez un ouvrier manipulant des benzols. Micklowski a rapporté, de même, une observation de leucémie lymphoïde mortelle. Un cas analogue et très intéressant a été signalé par Falconer en 1933. Il s'agissait d'un ouvrier apparemment guéri d'une intoxication benzolique typique et qui présenta quelque temps après une leucémie lymphoïde mortelle.

En 1937, enfin, Sabrazès et Bideau publièrent un cas de leucémie myéloïde chronique chez un ouvrier de vingt ans, manipulant, depuis trois ans, des huiles de graissage à base d'hydrocarbures benzéniques. L'attribution de ces syndromes leucémiques aux benzols, paraît paradoxale

après avoir mis en relief l'action aplastique habituelle de ces toxiques. Mais il faut remarquer que c'est là une propriété générale à tous les agents hémotoxiques, de pouvoir réaliser suivant les circonstances, des états opposés d'aplasie et d'hyperplasie. Cette remarque est aussi valable pour les rayons X, le thorium, les sels d'or, que pour les benzols. De plus, nous allons trouver des points communs et des formes de passage entre les leucémies et certains syndrômes benzoliques que nous avons décrits, anémies et neutropénies surtout.

Le trait d'union est réalisé en particulier par certaines formes frustes de leucémies où le nombre des leucocytes ne dépasse pas 8.000 par millimètre cube. C'est la constatation dans le sang de cellules embryonnaires, qui fait le diagnostic de ces leucémies appelées « aleucémiques », ou mieux « leucoblastomatoses aleucémiques » par Clerc. Ces formes de leucémie fruste s'associent en général à une anémie grave. On est alors en présence d'un syndrôme difficile à classer où il y a avant tout un abaissement du nombre des globules rouges, une leucocytose à peu près normale et des cellules embryonnaires qui apportent la note leucémique. Mais nous avons cité la présence de myélocytes au cours de certaines anémies. Si le taux des hématies est très diminué et les myélocytes relativement peu nombreux, on est tenté de rattacher ce syndrome aux anémies pernicieuses. Cette association d'états anémiques et leucémiques a donné naissance au groupe, peut-être trop vaste d'ailleurs, des leucanémies des auteurs allemands. Il n'y aurait plus alors d'opposition entre les syndromes anémiques et leucémiques benzoliques, si, dans ces formes intriquées on attribuait la prépondérance à l'anémie, suivie d'une réaction myéloblastique et myélocytaire.

En outre, les syndrômes agranulocytaires associés aux hémorragies et à l'anémie, que nous avons reconnus comme les plus caractéristiques des intoxications benzoliques, prennent, cliniquement l'allure d'une leucémie aiguë. Ces intrications sont évidemment particulièrement bien réalisées au cours des leucémies sans leucocytose marquée, où la tendance leucémique n'est marquée que par la présence de cellules embryonnaires. Enfin, de nombreuses observations ont rapporté des formes de passage entre des syndrômes agranulocytaires, hémorragiques, anémiques et des états leucémiques. Schœffer a signalé le cas d'un

homme qui, paraissant guéri d'une agranulocytose, mourut quelques mois après d'une leucémie aiguë. Roch et Mozer ont rapporté un autre cas de syndrome agranulocytaire avec anémie, terminé aussi par une leucémie aiguë.

Ces remarques nous paraissent importantes pour conserver, à l'action toxique des benzols, son unité et ne pas isoler les syndromes leucémiques des autres troubles hématiques. Ces tendances hyperplasiques, proliférantes, ne sont-elles pas d'ailleurs secondaires à des processus de destruction passés inaperçus, vis à vis desquels se produit une réaction réparatrice qui dépasse son but?

5° *La forme clinique habituelle.* — Nous avons remarqué au cours de la description des divers syndromes hématiques, qu'aucun d'eux ne possédait une symptomatologie pure et une individualité propre. De nombreuses formes de transition unissent ces syndromes entre eux et témoignent d'une action toxique globale des benzols sur la moëlle osseuse. La symptomatologie complexe observée est liée à une atteinte des trois fonctions médullaires érythro, granulô, thrombopoïétique qui participent chacune plus ou moins à l'élaboration du tableau clinique. La ponction sternale révèle dans ces intoxications déclarées, les altérations simultanées des éléments rouges, des granulocytes et des mégacaryocytes.

L'hématologie classique, à la suite de Frank, désigne sous le terme d'aleucie hémorragique la traduction clinique de ces panmyéloptisies. A vrai dire cette appellation convient imparfaitement au syndrome réalisé par l'intoxication benzolique chronique déclarée. Si Israël a pu observer une aleucie vraie, dans un cas d'intoxication compliquée d'infection staphylococcique, cette disparition complète des globules blancs du sang périphérique est tout de même exceptionnelle. De même, la définition du syndrome hématique habituel aux benzols, doit mentionner l'atteinte élective des granulocytoses. Nous pensons qu'une terminologie mieux adaptée aux caractéristiques benzoliques qualifierait ces syndromes : une hypoleucie neutropénique avec hémorragies et anémie.

Suivant les terrains, l'âge, le sexe, la fragilité vasculaire, un syndrome purpurique souvent — pourra prédominer surtout les formes de début. Mais toujours on trouvera, plus ou moins discrètes, des manifestations de la panmyéloptisie, parmi lesquelles les hémorragies sont

les plus constantes. Cette hypoleucie neutropénique avec hémorragies et anémie, est en tous cas, réalisée au complet dans les formes graves, c'est en quelque sorte la « façon de mourir » des sujets atteints d'intoxications chroniques benzoliques graves.

Il faut noter que cette forme est souvent marquée par un syndrome toxi-infectieux qui peut en masquer la véritable étiologie. Le sujet présente parfois, comme dans l'observation rapportée par Boulignat, un état de typhos, une fièvre élevée, un pouls rapide. L'association de cet état infectieux et des signes de purpura hémorragique, peut en imposer pour une septicémie aiguë, dont nous discuterons le diagnostic.

L'« hypolécémie neutropénique avec hémorragies et anémie » est une définition des syndromes benzoliques déclarés qui, outre son avantage de mettre en relief les symptômes habituels, a un intérêt doctrinal. Elle rétablit, en effet, d'abord, la notion de l'unité d'action toxique des benzols, que les termes « d'agranulocytose, de purpura benzoliques » auraient pu artificiellement scinder. De plus, par la richesse de ses signes, cette forme clinique affirme la parenté des grands syndromes hématiques : anémies, purpuras, granulopénies et même leucémies. L'hypolécémie neutropénique avec hémorragies et anémie » est le trait d'union qui, par l'intermédiaire de multiples formes de transition, relie entre eux leucémies dites aleucémiques ou aiguës, syndromes agranulocytaires, anémies aplastiques et purpuras hémorragiques.

B. — *Les manifestations nerveuses au cours de l'intoxication benzolique chronique*

On peut observer, chez les ouvriers qui manipulent habituellement des benzols, des troubles nerveux passagers de même nature que ceux signalés au cours des intoxications aiguës légères. C'est, par exemple, un état ébrieux fugace, une céphalée qui se dissipe rapidement à l'air. Ces symptômes, dûs à l'inhalation fortuite d'une dose de benzol plus élevée qu'à l'ordinaire, sont en réalité des accès d'intoxication aiguë discrète, au cours d'une intoxication chronique.

Plus importants sont les troubles nerveux qui peuvent survenir à l'occasion d'une forme anémique. Plusieurs observations ont rapporté de ces cas de syndromes neuro-

anémiques. Les plus démonstratives sont les publications de Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl, en 1922 et celle de Laignel-Lavastine, Lévy et Desoille en 1928. Cliniquement, ces troubles nerveux peuvent revêtir plusieurs aspects.

a) Un syndrome médullaire est le plus fréquemment observé. Ces troubles nerveux en rapport avec des altérations des fibres blanches des cordons postérieurs et de la moitié des cordons latéraux, peuvent varier à l'infini suivant le siège, le nombre et l'étendue des lésions.

Ainsi le syndrome médullaire est souvent fruste. Il peut être réduit à quelques dysesthésies, une modification des réflexes tendineux et un signe de Babinski. Il peut se traduire par des formes isolées avec une symptomatologie uniquement motrice ou sensitive, réalisant alors le syndrome sensitif des fibres longues de Déjerine. Plus souvent, on est en présence d'une sclérose combinée et il existe cliniquement une association des troubles sensitifs et moteurs comme dans la publication de Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl. On observe alors une paraplégie, soit à prédominance spasmodique avec signes de la série pyramidale, soit à prédominance ataxique avec troubles de la sensibilité profonde. La sensibilité superficielle présente des altérations dans le segment inférieur du corps.

b) Des polynévrites d'ailleurs rarement isolées ont été attribuées par Lépine à des syndromes neuro-anémiques. Leur existence a été confirmée par Van Bogaert qui en a étudié les lésions anatomiques. Pour Volkmann ces formes polynévritiques constitueraient près de 5 % des manifestations cliniques neuro-anémiques. Krenfeldt et Gerhardt attribuent même une origine anémique à 10 % des polynévrites. Il est donc, sans doute, possible d'observer des signes névritiques ayant cette étiologie, au cours de formes anémiques de l'intoxication benzolique. C'est peut-être à cette origine qu'il faut rattacher les « polynévrites benzoliques » rapportées dans certaines observations. Parmi elles, la publication de Quinquaud signale en effet des parésies des membres inférieurs, dans un cas où « il existait une anémie des plus nettes ». De même les malades de Santesson présentaient, à côté de signes nerveux, une déglobulisation marquée. Il est rare d'ailleurs que ces signes névritiques ne s'accompagnent pas de symptômes témoignant d'une atteinte médullaire simultanée.

Quant à l'action élective et directe des benzols sur le

neurone périphérique, elle est très discutée. L'existence même de cette polynévrite purement benzolique est contestée par certains auteurs, Duvoir entre autres. Ces troubles, s'ils ne ressortissent pas d'un syndrome neuro-anémique, seraient dus à l'éthylisme ou à un quelconque facteur de polynévrite, survenant au cours d'une intoxication benzolique, mais sans rapport direct avec elle. De fait, les quelques observations de troubles nerveux nettement périphériques rapportés à l'actif des benzols ont une étiologie toxique imprécise. Soupault et Français, par exemple, ont bien signalé un cas patent de polynévrite, avec diminution de la force musculaire, steppage, amyotrophie et abolition des réflexes rotuliens. Mais il s'agissait d'ouvrières teinturières, qui employaient une « benzine à détacher », dépourvue, semble-t-il, d'hydrocarbures aromatiques. De même, l'ouvrier carrossier observé par Goldmann et qui présentait une polynévrite et une névrite rétro-bulbaire, utilisait un vernis cellulosique ou les benzols n'entraient que pour une faible part, si même il y en avait. La névrite du médian, signalée par Kalinowsky, peut être aussi considérée comme un élément d'un syndrome neuro-anémique, ou attribuée à une hémorragie survenue dans le nerf. Le malade présentait, en effet, une anémie grave et des hémorragies multiples.

Les manifestations nerveuses périphériques survenant, d'ailleurs rarement, au cours de l'intoxication benzolique, ne lui paraissent donc pas directement liées et seraient l'apanage des formes anémiques.

c) Des troubles cérébraux ont été décrits à la période terminale des anémies graves. Traduisant en général un affaiblissement progressif des facultés mentales, ils peuvent prendre l'aspect de délires systématisés, groupés sous le nom de syndromes psycho-anémiques.

Nous signalerons, accessoirement, pour terminer, la possibilité de troubles nerveux survenant comme épiphénomènes au cours d'une intoxication benzolique et liés à une complication. Un ictus, une hémiplegie, peuvent être en rapport avec une hémorragie cérébrale ou méningée. Des troubles sensoriels peuvent également survenir. Des rétinites ont été signalées au cours des anémies pernicieuses. Des hémorragies rétinienues péri-papillaires, voire même des hémorragies labyrinthiques peuvent enfin se produire, liées aux troubles de la crase sanguine et aux altérations

vasculaires, entraînant les unes de l'amaurose, les autres de la surdité.

C. — *Les manifestations cutané-muqueuses de l'intoxication chronique*

Nous avons vu au cours de l'étude de l'action toxique locale des benzols, qu'un contact prolongé pouvait provoquer une sensation de brûlure et même un érythème. On a signalé, en effet, chez les ouvriers, ces érythèmes, de l'eczéma et aussi des conjonctivites, des blépharites, voire même des cas de kératite. Simonin a observé une éruption polymorphe, prurigineuse, un catarrhe fréquent des muqueuses respiratoires et intestinales. Mais en réalité tous ces accidents sont très rares. Les troubles cutanés pourraient sans doute se rencontrer chez un ouvrier plongeant mains et avant-bras dans un bain de benzols; ces conditions de travail sont heureusement exceptionnelles. Quant aux lésions muqueuses elles nécessitent dans l'atmosphère, un taux de benzols supérieur à la teneur normale des ateliers modernes.

II. — *L'intoxication benzolique larvée ou prébenzolisme.*

— Nous avons signalé, au début du paragraphe sur les intoxications benzoliques chroniques, l'intérêt pratique de l'étude du benzolisme latent. L'importance du dépistage des tout premiers signes de l'atteinte de l'organisme par les benzols, avant l'éclosion des accidents graves, est à l'origine d'un certain nombre d'enquêtes faites chez des ouvriers en bonne santé apparente.

Nous citerons d'abord les principaux de ces travaux et ferons ensuite une étude critique des symptômes révélateurs qu'ils rapportent.

Dès 1911, Heim de Balsac et Agasse-Lafont avaient noté « une éosinophilie précoce, modérée, stationnaire, presque constante ». En 1920, Newton publiait l'observation de trois chimistes américains qui se soumièrent pendant quinze jours à l'inhalation de vapeurs de benzols. Un d'entre eux, présentait quelques troubles fonctionnels, d'ailleurs légers et une modification de la formule sanguine. Mais les deux autres, qui n'accusaient aucun malaise, avaient aussi une anémie et une leucopénie, latentes dans ce cas. Calamita, en

1921, signalait comme symptôme précoce, une anémie avec leucopénie et éosinophilie.

Chambovet, en 1922, s'est particulièrement attaché à l'étude des formes légères de l'intoxication benzolique. On retrouve dans ses observations, l'anémie, la leucopénie avec mononucléose relative, une éosinophilie modérée et, de façon inconstante, la présence dans le sang de cellules jeunes. De plus, sous le nom de « Petits signes du benzolisme », Chambovet a signalé un ensemble de symptômes qu'un examen ou un interrogatoire serrés pouvaient mettre en relief dans ces formes frustes. Nous verrons la valeur qu'il faut aujourd'hui leur réserver.

En 1924, Heim de Balsac, Agasse-Lafont et Feil, examinant, dans une usine de pneumatiques, où le benzol était utilisé comme solvant du caoutchouc, des ouvriers considérés comme bien portants, ont observé des modifications de la formule sanguine : une polynucléose dans 33 % des cas; une mononucléose dans 17 % et de l'éosinophilie chez 33 % des ouvriers.

Brocher, en 1929, fit une enquête dans une imprimerie, où les benzols étaient utilisés pour la dissolution des encres et le lavage des clichés. Chez les ouvriers, bien portants en apparence, Brocher n'avait pas trouvé d'anémie, mais quelquefois au contraire de la polyglobulie que l'auteur attribuait à l'action initiale, stimulante, des benzols. Une éosinophilie et de la leucopénie étaient fréquentes, mais le symptôme le plus constant était la mononucléose, observée dans 80 % des cas et que Brocher considérait comme le premier signe de l'atteinte hématique.

En 1933, Heim de Balsac et Agasse-Lafont, au cours d'une enquête particulièrement poussée, relevèrent de l'anémie avec anisocytose dans 50 % des cas, de l'éosinophilie et de la mononucléose dans 30 %. La même année Weil et Lehmann examinèrent systématiquement tous les membres d'une famille, travaillant à domicile, dans la même chambre et dont l'un d'eux présentait une anémie grave. Une sœur du malade, sans accuser aucun trouble, avait néanmoins une anémie hyperchrome légère avec leucopénie latente.

En 1937 et 1938, enfin, deux études sont venues compléter ces travaux sur le benzolisme latent. Tara considère le benzolisme larvé comme une entité clinique à laquelle il voudrait qu'on reconnaisse une existence légale à côté

du benzolisme déclaré. Examinant des ouvriers caoutchoutiers venus consulter pour des troubles divers, il note de façon particulièrement fréquente un syndrome dominé par l'asthénie et une tendance hémorragique. Tara s'est ensuite attaché plus particulièrement à l'étude du benzolisme larvé chez la femme enceinte. Aucune des ouvrières observées, manipulant des benzols, n'a eu une grossesse normale. Des accidents obstétricaux ou puerpéraux parfois graves, ont été notés dans 100 % des cas.

L'enquête de P. E. Weil, en 1938, est particulièrement intéressante. L'auteur a pu faire des examens complets chez des ouvriers, apparemment bien portants, travaillant en chambre et étudier l'influence de la durée de l'intoxication, de l'âge et du sexe sur l'apparition des premiers signes de l'intoxication. Nous aurons fréquemment l'occasion de citer les résultats de cette enquête qui sont comparables aux chiffres que nous avons obtenus au cours d'examens systématiques d'ouvriers et que nous rapporterons à la fin de ce travail. Nous allons maintenant passer en revue les divers symptômes considérés comme révélateurs du « prébenzolisme » et faire une étude critique de leur valeur diagnostique.

1° *Les troubles fonctionnels.* — Depuis les observations de Chambovet, il est classique de décrire sous l'appellation de « petits signes du benzolisme », un ensemble de symptômes dits « d'alarme », que l'on classe ainsi :

a) *Troubles liés à l'anémie et à la tendance hémorragique.* — Ils nous paraissent de beaucoup les plus importants. La pâleur des téguments et des muqueuses est fréquente; une dyspnée légère est quelquefois signalée. Mais surtout, un symptôme fonctionnel qui nous paraît majeur, par la précocité de son apparition, sa constance, et sur lequel nous voulons insister, c'est l'asthénie. Cette fatigue, remarquable, se retrouve dans toutes les observations, c'est un des premiers signes qu'accusent les ouvriers.

Les hémorragies, les ecchymoses faciles sont encore des symptômes précoces de valeur, qu'on observe souvent, de même que les taches purpuriques. Chez la femme, les manifestations hémorragiques prennent une grosse importance, du fait des possibilités d'hémorragies utérines. Outre les gingivorragies, les épistaxis, communes aux deux sexes, les méno-métrorragies constituent pour la femme un

symptôme sensible, révélateur de l'intoxication. Les règles, même normales, d'ailleurs, par les pertes physiologiques de sang qu'elles entraînent sont un handicap pour la femme à supporter l'intoxication et favorisent l'apparition de l'anémie. Elles l'aggravent ensuite rapidement, puisque l'activité de la fonction régénératrice médullaire est précocement réduite

b) *Troubles digestifs*. — Ils sont déjà beaucoup moins fréquents que les précédents, et nous paraissent quelquefois d'une spécificité douteuse. On a signalé une congestion de la muqueuse buccale et des gencives; de la constipation aussi, qui, d'ailleurs, est en contradiction avec l'hypersecretion digestive et bronchique constatée expérimentalement. Les ouvriers accusent, de plus, de l'anorexie, des gastralgies, à type de brûlures le plus souvent et des éructations pouvant conserver une odeur benzolique après la sortie de l'atelier. Si, chez les ouvriers que nous avons eu l'occasion d'examiner, nous avons pu, en effet, retrouver des gastralgies et l'odeur caractéristique de l'haleine, ces troubles ne sont pourtant pas assez précoces, ni surtout assez précis, pour renseigner utilement sur l'apparition et la gravité de l'intoxication.

c) *Troubles nerveux*. — Rassemblés par Chambovet, ils ont été rapportés, depuis, par la plupart des auteurs dans les descriptions du benzolisme fruste. Ce sont des crampes, des fourmillements dans les membres, des troubles sensitifs vagues, sensation de froid, de pesanteur. Les publications signalent enfin des céphalées, de l'irritabilité, des vertiges, un état ébriex, de l'asthénie.

Nous avons insisté sur l'importance de l'adynamie. Il est possible, aussi, d'observer des céphalées, des vertiges ou un état ébriex passager, à l'occasion d'une inhalation plus importante que de coutume, de vapeurs benzoliques. Ce cas peut se produire, par exemple, à l'ouverture d'une cuve de dissolution de caoutchouc dans le benzol, au cours de la préparation des colles. Nous avons eu l'occasion d'observer ces symptômes, surtout dans les premiers mois du travail, chez les ouvriers que nous avons examinés. Mais il s'agit là de troubles passagers, accidentels; liés en quelque sorte à un accès d'intoxication subaiguë.

Quant aux autres signes nerveux, sensitifs en particulier, ils ne nous semblent pas spécifiques du prébenzolisme.

Leur attribution à une action propre du benzène sur le système nerveux périphérique ne paraît pas très fondée. Nous n'avons pas retrouvé, en effet, ces troubles sensitifs chez les ouvriers soumis aux seules vapeurs de benzols. Il n'est pas certain, de plus, que ce toxique, tel que nous l'avons défini, soit en cause dans les observations de troubles nerveux périphériques. Chambovet avait examiné des ouvrières employées au remplissage de lampes de mineurs avec « des essences ». On note souvent aussi dans les publications l'utilisation, par les ouvriers, de « benzines de pétrole » responsables, peut-être, de troubles nerveux, mais qui n'ont rien de commun avec les benzols qui nous occupent.

2° *Les troubles vasculo-sanguins.* — Plus précoces encore que les troubles fonctionnels qui les reflètent, ils sont surtout plus précis qu'eux.

a) *Les anomalies de la formule sanguine.* — Elles ont particulièrement bien été mises en évidence, au cours du benzolisme latent, dans l'étude récente de P. E. Weil.

— L'anémie est précoce et particulièrement fréquente chez la femme. P. E. Weil la trouve chez 82 % des ouvrières et chez 33 % des hommes où elle paraît plus souvent proportionnelle à la durée du travail. La caractéristique de cette anémie, outre l'hyperchromie, est de présenter en général une diminution de taux des réticulocytes. En tous cas, P. E. Weil n'a pas relevé de cas d'augmentation de leur nombre. Nous reviendrons sur l'importance pronostique de la tendance régénératrice, d'emblée faible, de ces anémies benzoliques. Signalons que Brocher avait observé de l'hyperglobulie à la phase initiale de l'intoxication.

— La leucopénie semble aussi précoce et presque aussi fréquente que l'anémie, du moins chez l'homme. Weil l'observe dans 44 % des cas, proportionnelle à la durée de l'intoxication. La formule leucocytaire révèle avant tout une neutropénie, légère elle aussi et beaucoup plus fréquente dans le sexe féminin. Rappelons pourtant que l'enquête de Heim de Balsac, Agasse-Lafont et Feil, en 1924, avait permis de noter de la polynucléose dans 33 % des cas. La mononucléose semble avoir été retrouvée par la plupart des auteurs. Une éosinophilie légère (de 4 à 8 %) à l'étude de laquelle s'est particulièrement attaché le Pro-

fesseur Heim de Balsac est décelée chez 30 % des ouvriers examinés, elle serait un peu moins fréquente chez les ouvrières. L'éosinophilie, comme la neutropénie, s'observent moins souvent chez les ouvriers employés depuis plusieurs années, que chez les nouveaux. Ce fait est expliqué par une sélection spontanée, basée sur la résistance, et qui aurait éliminé les plus faibles, atteints de troubles graves dans les premières années de travail. La neutropénie et l'éosinophilie permettraient donc de prévoir les sujets qui ne résisteront pas à l'intoxication benzolique.

— La thrombopénie paraît presque aussi fréquente que l'anémie. Légère, c'est-à-dire à moins de 150.000 hémato-blastes par mm^3 elle a été trouvée dans 73 % des cas observés par Weil; plus marquée, moins de 100.000 hémato-blastes, la thrombopénie existait encore dans 66 % des cas.

La ponction sternale a pu être pratiquée par Weil dans un certain nombre de cas de benzolisme latent. L'intérêt pronostique de cet examen semble dépasser l'intérêt diagnostique. Il est pourtant particulièrement intéressant de noter que, chez un tiers des ouvriers considérés comme bien portants, la ponction sternale a révélé une tendance à l'aplasie médullaire. Cette atteinte précoce de la moelle osseuse paraît commune aux deux sexes, moins marquée pourtant chez l'homme où elle est parfois accompagnée d'une réaction lymphoïde. Une réaction érythroblastique à normoblastes a été notée dans quelques cas féminins, sans doute en raison des hémorragies particulièrement fréquentes dans ces cas.

Ces anomalies du myélogramme ne paraissent pas aussi fréquentes, ni aussi importantes, donc, pour le diagnostic précoce, que les troubles de l'hémogramme. Si la moelle osseuse paraissait atteinte chez 28 % des ouvriers, 68 % d'entre eux présentaient de l'anémie, 58 de la leucopénie, 47 de la neutropénie et 66 de la thrombopénie. Peut-être, d'ailleurs, cette opinion sera-t-elle modifiée lorsqu'un plus grand nombre d'examens systématiques de moelle osseuse auront été pratiqués dans ces cas de benzolisme latent.

b) *Les altérations des vaisseaux et de la crase sanguine.*

— Nous nous bornons ici à énumérer ces troubles, au cours du benzolisme latent. Dans l'étude étiologique, nous examinerons les rapports de certains d'entre eux avec les manifestations des hypovitaminoses C.

— Le temps de saignement, s'il est à peu près constam-

ment allongé dans l'intoxication déclarée, paraît peu modifié dans le benzolisme latent, surtout chez l'homme. Les cas d'anomalie sont presque uniquement féminins. Les manifestations cliniques de l'allongement du temps de saignement, les hémorragies, frappant particulièrement l'attention des ouvriers, il est logique d'ailleurs, de ne pas les rencontrer souvent, dans ce type d'intoxication ignorée. Le temps de saignement, enfin, peut varier non seulement d'un jour à l'autre, mais aussi suivant les points du corps, ce qui fait naître l'hypothèse d'une endothéliite parcellaire.

— Le temps de coagulation a paru allongé dans une proportion de 20 % des cas. Ce trouble, pour Weil, est d'ailleurs plus fréquent chez l'homme que chez la femme. C'est la seule altération sanguine qui soit plus marquée dans le sexe masculin. On a pu en conclure que l'homme, moins sensible aux benzols que la femme, ne présentait pas les mêmes troubles, d'ordre hémogénique, qu'elle, mais plutôt des manifestations à type hémophilique.

— La fragilité capillaire, traduite par le signe du lacet ou de la ventouse, est beaucoup plus fréquente, mais toujours surtout chez la femme. Nous reviendrons sur la discussion de ce symptôme au cours de notre étude étiologique.

— La rétraction du caillot est incomplète, ou ne se produit même pas, dans 80 % des cas. Avec la fragilité capillaire, ce sont là les deux troubles cardinaux de la crase sanguine. Enfin, une fois sur deux, le caillot est émis.

Pour résumer cette trop riche sémilogie du benzolisme latent, nous allons signaler les quelques symptômes qui nous paraissent dominants. Parmi les troubles fonctionnels, vagues et peu spécifiques, nous ne retiendrons que l'asthénie et la tendance hémorragique. Dans les anomalies sanguines, si on a pu observer, à cette phase de « prébenzolisme », de la polyglobulie, de la polynucléose, les altérations les plus habituelles semblent bien être pourtant l'anémie hyperchrome surtout, la thrombopénie fréquente elle aussi, la leucopénie avec neutropénie et éosinophilie. La fragilité capillaire, l'irrétactilité du caillot, sont les deux grands troubles vasculo-sanguins importants du benzolisme latent. Nous verrons, au cours de l'étude étiologique, l'analogie de ces symptômes avec les manifestations de certaines carences et l'hypothèse, qui en découle, d'une

hypovitaminose C comme facteur de prédisposition aux altérations viscérales de l'intoxication benzolique.

Les essences de pétrole ont déjà retenu notre attention au cours des études précédentes. Nous avons alors précisé leur toxicité, par rapport aux hydrocarbures aromatiques. Nous croyons utile de noter ici, après l'étude des formes cliniques des intoxications benzoliques, les troubles provoqués par le pétrolisme, afin d'individualiser les symptômes respectifs de ces intoxications qu'on a trop souvent confondues.

a) *Les intoxications aiguës* sont, comme pour les benzols, accidentelles et rentrent plutôt dans le cadre des accidents du travail que dans celui des maladies professionnelles.

L'inhalation d'une forte dose d'essences de pétrole, 20 gr. par exemple, peut provoquer assez rapidement une perte de connaissance. Les formes graves ont une sémilogie nerveuse abondante. Une sensation de constriction du crâne, des bourdonnements d'oreilles, un état ébrié avec vomissements précèdent la perte de connaissance. Du tremblement, des convulsions épileptiformes peuvent être observés. On note parfois de l'hypothermie, de la cyanose, un ralentissement du pouls et des mouvements respiratoires, la mort peut survenir par collapsus cardiaque. Lorsqu'il y a survie, ce qui est habituel si le malade est ramené à l'air, on observe parfois un délire hallucinatoire passager, de l'amnésie, des contractions musculaires, des troubles de la déglutition et de la parole, une sensation de brûlure dans tout le corps. L'urine contient souvent de l'indican, l'haleine a une odeur d'essence de pétrole, la diarrhée est habituelle. Une néphrite peut subsister comme dans une observation rapportée à la Société de Médecine du Bas-Rhin.

Les intoxications subaiguës se traduisent par quelques malaises, qui disparaissent d'ailleurs rapidement à l'air libre. Ce sont de la céphalée, des vertiges, une irritation des voies aériennes supérieures, des palpitations et quelques nausées. Mais l'inhalation de petites doses d'essences de pétrole paraît aussi provoquer un état euphorique de grisurie : « l'ivresse de pétrole ». Kobert (*Lehrbuch der Intoxikationen*) a signalé à ce propos de véritables cas de toxicomanie chez des ouvriers qui allaient jusqu'à dérober de l'essence à l'atelier pour pouvoir reproduire à leur domicile l'ivresse qu'ils recherchaient.

b) *Les intoxications chroniques.* Elles sont marquées, elles aussi, avant tout par une symptomatologie nerveuse. On signale de l'apathie, de l'amnésie, une altération globale des fonctions intellectuelles, de l'indifférence sexuelle, des troubles du caractère parfois à type d'irritabilité. Koelsch a rapporté de nombreux autres signes nerveux : céphalée, vertiges, tremblement, troubles névralgiques, altérations de la vue, dysesthésies, polynévrites. Plus récemment, Tanon et Neveu, examinant de nombreux chauffeurs d'automobiles, ont signalé la fréquence d'une inégalité pupillaire isolée. En l'absence des causes habituelles de ce symptôme, les auteurs l'attribuèrent à une action toxique sur la protubérance.

Nous pensons qu'un certain nombre d'observations d'intoxications par les « benzines », victimes d'erreurs de terminologie, ont attribué aux benzols des symptômes dont les dérivés des pétroles étaient en réalité responsables. Il en est sans doute ainsi du rapport de Quinquaud signalant, chez des ouvriers « d'une fabrique de benzine », des parésies, des paralysies des extrémités, des anesthésies et des troubles de la vue. De même pour les observations de polynévrites, déjà mentionnées, de Soupault et Français. La polynévrite semble bien, en effet, un des signes des intoxications par essences de pétrole. Jansen, Teleky, en ont observé des cas probants. Chambovet enfin, dans une thèse sur les « intoxications par le benzène » a observé 6 femmes qui, chaque jour, remplissaient 800 lampes de mineurs avec des essences de pétrole. Les symptômes relevés sont, outre ceux déjà signalés, de l'anorexie, des gastralgies à type de brûlures, des troubles vaso-moteurs, de l'insomnie.

Quant aux lésions cutanées, leur existence même est discutée. D'après Prosper White la peau est sèche, écaillée et peut présenter un eczéma à fines vésicules. Mais Otto Jordan n'a pas retrouvé de lésions aussi marquées. Malgré l'action cutanée certaine des composants naphténiques, il considère les essences de pétroles ordinaires comme peu dangereuses pour la peau.

Enfin, si la confusion des termes a fait attribuer des symptômes, nerveux surtout, aux benzols, alors que les essences de pétroles étaient sans doute en cause, l'erreur inverse a dû parfois se produire. Il s'agit d'observations, celles de Koelsch, par exemple, qui rattachent des symptômes, sanguins surtout, aux essences de pétroles, sans préciser si

ces produits ne contiennent pas d'hydrocarbures aromatiques. Ces auteurs signalent en effet des troubles comparables à ceux que provoquent les benzols : anémie, leucopénie avec neutropénie et lymphocytose relative.

Sans doute les hydrocarbures gras des essences de pétrole, sont-ils capables, à la longue, sans le secours de carbures aromatiques, d'entraîner des modifications légères de la formule sanguine. Nous l'avons vu au cours de l'étude toxicologique comparée de ces produits. Mais nous avons considéré ces troubles sanguins comme étant au premier plan des intoxications benzoliques et secondaires dans les intoxications par des doses comparables d'essences de pétrole. Dans ce cas, la symptomatologie est par contre dominée par des troubles nerveux, secondaires dans les intoxications benzoliques chroniques.

EVOLUTION. — PRONOSTIC

La gravité d'une intoxication quelconque est liée à l'intensité des lésions provoquées au sein des organes. Les observations d'autopsies et les examens histologiques nous ont montré que les altérations engendrées par les benzols siégeaient dans de nombreux organes de l'économie, mais surtout dans le rein, le foie, les glandes surrénales et électivement dans la moelle osseuse. Or il est particulièrement intéressant de remarquer que si la moelle osseuse est l'organe le plus sensible à l'action toxique des benzols, c'est aussi le plus accessible à l'exploration grâce à la ponction sternale. Cet examen, qui permet de prévoir et de suivre, pas à pas, l'évolution des hémopathies benzoliques est véritablement la clef du pronostic. Disons tout de suite qu'en décelant une atteinte médullaire constante, précoce, souvent plus marquée que ne le laisseraient penser les signes physiques, la ponction sternale a permis de porter aux intoxications benzoliques, un pronostic plus ou moins grave, mais toujours sérieux.

1° *Les formes graves.* — Nous avons vu que les intoxications aiguës pouvaient être rapidement mortelles, soit par asphyxie, soit par inhibition bulbaire, soit par colapsus cardiaque. Mais dans les cas subaigus, malgré l'intensité des signes nerveux, les altérations organiques sont peu profondes. Si le malade peut être extrait de son coma, la guérison complète peut être obtenue rapidement. Parmi

les séquelles possibles nous avons signalé quelques troubles nerveux et des cas d'albuminurie. Il faut signaler des cas où, pourtant, l'intoxication aiguë a pu provoquer une inhibition des fonctions hématopoiétiques.

Hausmann a rapporté ainsi l'observation d'un ouvrier qui, ayant subi une intoxication aiguë dont il s'était apparemment bien remis, présenta quatre semaines après, un syndrome anémo-hémorragique dont il mourut. On peut supposer, dans ce cas, que l'intoxication aiguë déclencha la sidération d'organes hématopoiétiques, peut-être déjà altérés par une intoxication chronique. Le malade put vivre quelques semaines avec les éléments sanguins préexistants, mais l'hématopoïèse paralysée, ne put réparer même la simple destruction physiologique des éléments figurés du sang. L'importance thérapeutique des transfusions répétées est alors évidente, pour suppléer à la carence des organes sanguiformateurs, maintenir un taux normal d'éléments sanguins et attendre le rétablissement de l'hématopoïèse.

Les intoxications chroniques graves sont au contraire marquées par des altérations accentuées de plusieurs organes. Dans ces cas graves, malgré le traitement par transfusions sanguines, administration d'extraits hépatiques ou gastriques, l'évolution est progressive et paraît inéluctable. La fièvre s'élève, l'anémie, la granulopénie s'accroissent, les hémorragies se multiplient, des œdèmes, de l'albuminurie apparaissent, des ulcérations nécrotiques creusent la muqueuse buccale et la mort survient, parfois au cours d'un épisode infectieux terminal.

Ces symptômes, en particulier l'abondance des hémorragies, constantes dans les formes graves, la déglobulisation, la disparition presque complète des polynucléaires neutrophiles, les œdèmes, les ulcérations nécrotiques sont les signes classiques du mauvais pronostic des intoxications benzoliques.

Mais ces signes, en fait, témoignent seulement de la gravité du syndrome, à un moment donné dans le temps; ils affirment l'intensité de l'intoxication contemporaine de l'examen. Beaucoup plus importante est la ponction sternale, qui non seulement établit le bilan des lésions déjà acquises, mais surtout permet un regard sur l'avenir du malade, en mesurant le pouvoir régénérateur de la moelle osseuse.

La ponction sternale nous explique ces observations d'hémopathies benzoliques graves où, malgré toute thérapeutique, l'évolution progressive désespérante vers la mort est irrémédiable. L'aplasie médullaire, dans ces cas, est très marquée ou même totale. On observe alors une disparition presque complète des éléments cellulaires médullaires normaux. La série granulocytaire, la plus sensible, est absente. Les mégacaryocytes manquent habituellement, eux aussi, dans ces formes où le pronostic est particulièrement sombre. Quelques très rares éléments de la série rouge, très jeunes, du type proérythroblastique subsistent exceptionnellement. Pratiquement les seuls éléments visibles sur le frottis sont des cellules du réticulum du type plasmocytaire ou lymphocytoïde. Récemment, Lamy, Kissel et Pierquin ont publié quatre cas mortels de syndrômes anémo-hémorragiques benzoliques. Dans la première observation où la mort fut rapide l'aplasie médullaire était totale. Chez les autres malades qui moururent à des intervalles variables, si la ponction sternale avait permis de prélever quelques rares érythroblastes, les mégacaryocytes et surtout les granulocytes avaient complètement disparu. Il semble que ce soit là les éléments les plus importants du mauvais pronostic.

Mais, si les altérations fonctionnelles ne sont pas trop prononcées, les hémopathies benzoliques guérissent tout de même, soit spontanément, soit plus souvent à la suite de transfusions répétées, d'injections d'extraits hépatiques ou gastriques et, nous le verrons, de la vitaminothérapie C. L'examen du prélèvement médullaire par ponction sternale est encore le meilleur moyen de prévoir cette guérison et d'en suivre les étapes. Dans ce cas, le frottis montre sans doute, au début, une diminution des éléments granuleux, mais elle est peu importante et une surabondance de polynucléaires granuleux et de myéloblastes lui succède. Il existe, en outre, de façon constante, une réaction érythroblastique compensatrice de l'anémie. A côté des cas mortels signalés, Lamy, Kissel et Pierquin ont pu suivre des malades qui ont évolué vers la guérison. Le myélogramme était encore riche, formé de nombreux érythroblastes, de myélocytes neutro et éosinophiles, de mégacaryocytes. Les améliorations se traduisaient aussi par un hémogramme, à chaque examen plus normal. D'une façon générale l'apparition d'une éosinophilie importante dans le sang est considérée comme étant d'un bon pronostic. C'est

Ettinger, notamment, qui a insisté sur cette notion. Mais si l'hémogramme a un intérêt certain, le myélogramme est plus utile, pour apprécier l'évolution des hémopathies benzoliques. Il est admis, en effet, que même si l'examen du sang révèle une anémie marquée, une diminution importante des granulocytes, même si le malade présente des hémorragies, le pronostic demeure dans l'ensemble favorable si le myélogramme traduit une réaction érythroblastique et surtout une diminution faible des granulocytes et des mégacaryocytes. Les phénomènes de régénérescence médullaire s'installent en général très lentement et progressivement. Si des cas de véritables crises hématopoïétiques ont été signalés, ils nous paraissent tout à fait exceptionnels.

Il est capital de ne pas oublier la lenteur de cette évolution vers la guérison, qui nécessite des mois. Merklen et Israël examinant des ouvrières, qui avaient présenté des signes d'intoxication, trouvèrent encore, après dix-huit mois d'interruption de travail, des ménométrorragies, une anémie légère, de la thrombopénie et de la neutropénie. La leucopénie de plus, crée un état de moindre résistance et une infection intercurrente, banale, épuise rapidement les éléments sanguins nouvellement formés, rétablissant un état anémo-hémorragique grave. Les rechutes, enfin, paraissent inévitables à l'occasion d'une reprise intempestive du travail. Les benzols semblent avoir créé pour longtemps une sorte d'inertie de la moelle osseuse, qui ne peut faire les frais d'une nouvelle destruction des éléments figurés du sang. Nous reviendrons sur l'importance de ces notions au cours de l'étude prophylactique.

2° *Les formes légères.* — Une notion d'un grand intérêt, à la fois théorique et pratique, nous paraît dominer l'évolution de ces formes cliniques. C'est le fait que dès les premiers symptômes, ou même avant que les ouvriers accusent des troubles nets, on trouve parfois une atteinte de la moelle osseuse. P. E. Weil a décelé des altérations médullaires dans 30 % des cas, à l'occasion d'examen systématiques chez des ouvriers en bonne santé apparente. La connaissance de ces formes latentes a démasqué l'insidiosité classique et jusque là un peu mystérieuse des hémopathies benzoliques. Lorsque les premiers symptômes apparaissent et inquiètent le sujet, il existe déjà des modifications de la formule sanguine et parfois des altérations du

système hématopoiétique qui ont évolué à bas bruit. Cette tendance à l'hypoplasie précoce des hémopathies benzoliques, crée une chaîne ininterrompue entre le début de l'intoxication et les formes graves secondaires. D'emblée, les formes dites légères, portent donc en germe l'aplasie des syndrômes mortels. Nous voyons alors l'importance qu'il y a à arrêter l'intoxication, le plus tôt possible, avant l'atteinte des organes hématopoiétiques.

Lorsque l'intoxication ne se traduit que par quelques signes fonctionnels, par des troubles légers de la formule sanguine sans altérations médullaires, le pronostic est très favorable. Il suffira de soustraire l'ouvrier à l'action du toxique, en l'affectant dans l'usine même à un service salubre, pour qu'il recouvre rapidement un état normal.

Parmi les altérations sanguines de ces formes frustes, certains ont voulu accorder une signification pronostique au degré de l'anémie, d'autres à la tendance hémorragique. Il est certain qu'à côté d'une épistaxis, peut survenir une hémorragie cérébrale. Mais, s'il existe quelques observations de tels cas, il s'agit là d'un accident fortuit au cours des intoxications benzoliques, indépendant de l'évolution normale des hémopathies. L'importance de la neutropénie paraît, par contre, plus souvent proportionnelle à la gravité de l'intoxication. Mais répétons que lorsqu'on peut la pratiquer, la ponction sternale fournit les meilleures bases d'un pronostic, rendu toujours sérieux par la grande fréquence des troubles de l'hématopoïèse.

DIAGNOSTIC

Il se pose dans des conditions bien différentes, suivant la forme clinique envisagée. Tantôt il s'agira de rattacher à l'étiologie benzolique un syndrome, souvent complexe, mais en pleine évolution, chez un sujet qui se sait malade, vient consulter ou est amené à l'hôpital. C'est l'œuvre, parfois difficile du médecin traitant. Mais le diagnostic est en général éclairé par l'anamnèse et le problème est plutôt d'ordre thérapeutique. Tantôt il s'agira de démasquer l'insidiosité du benzolisme au début. Il faudra alors aller vers l'ouvrier qui ne considère pas sa santé en danger devant la banalité apparente des symptômes qu'il présente et demeure à son travail. C'est la tâche, ingrate, du médecin d'usine dont l'attention, au cours d'examens systématiques,

devra être mise en éveil par les signes les plus discrets, pour diagnostiquer par tous les moyens, cliniques et surtout de laboratoire, les formes larvées de l'intoxication benzolique.

A. — *Intoxications graves*

1° *Les formes aiguës* sont d'un diagnostic en général évident. Il s'agit le plus souvent, en effet, d'un accident et le malade est amené par des témoins qui peuvent fournir tous les renseignements nécessaires. Le diagnostic d'intoxication aiguë s'impose; la seule difficulté réside dans l'identification du produit responsable. Les dires de l'entourage sont en général insuffisants, il faut prélever un échantillon du toxique et en faire une analyse chimique.

2° *Les formes chroniques.* — Là le diagnostic est quelquefois plus délicat. Il procède par étapes et doit répondre aux deux questions successives : S'agit-il bien d'une intoxication? Quel est alors le toxique en cause?

Les causes d'erreurs. La principale erreur qui pourrait être commise serait de s'arrêter à des signes trompeurs ou un syndrome incomplet, qui éloigneraient le diagnostic de l'étiologie toxique, pour l'orienter vers une maladie infectieuse. Précisons dès maintenant que c'est grâce à l'anamnèse, à un examen minutieux clinique et surtout hématologique, que nous pourrions attribuer au syndrome observé une origine benzolique.

La fièvre, que nous avons signalée au cours des formes graves, pourrait égarer le diagnostic vers une infection. Encadrée cliniquement par de l'anémie, du purpura, elle éveille, si le médecin n'est pas averti, l'idée d'une maladie infectieuse sévère à type hémorragique. Nous avons d'ailleurs signalé quel terrain favorable à l'évolution d'une infection constituaient ces intoxications benzoliques graves, où globules et anticorps sont considérablement diminués. Israël a même noté la possibilité d'une septicémie terminale. Il suffira alors d'une hémoculture enfin positive, qui paraîtra confirmer le diagnostic d'infection précédemment soupçonné, pour qu'on ne s'attarde pas à préciser l'origine du syndrome hémorragique constaté à l'entrée à l'hôpital.

Des hémorragies abondantes et isolées de l'utérus, associées à cette température élevée, survenant chez une jeune ouvrière, peuvent évoquer les complications infec-

lieuses d'une fausse-couche qu'on néglige de faire préciser. L'avortement a d'ailleurs pu se produire réellement, c'est en effet un accident fréquent, lorsqu'une grossesse survient chez des ouvrières qui présentent une intoxication benzoïque, même latente.

Cette possibilité d'erreurs de diagnostic entre manifestations graves du benzolisme et syndrômes infectieux n'est pas seulement théorique. C'est ainsi qu'en 1932, parmi les nombreuses intoxications mortelles survenues dans une manufacture de l'Est, plusieurs malades avaient été admises dans les hôpitaux de la région avec des diagnostics d'infections : soit fièvre typhoïde grave, soit septicémie post-abortum.

L'existence d'un médecin d'usine, en rapport avec le médecin traitant et lui indiquant la nature du travail du malade, aurait évité sans doute ces erreurs de diagnostic du début et permis l'établissement précoce de mesures prophylactiques à l'atelier.

Un syndrome agranulocytaire avec exsudat pseudo-membraneux pourrait parfois faire penser à une angine de Vincent, d'autant plus que l'association fuso-spirillaire, nullement spécifique, peut être retrouvée. Toujours chez un sujet dont on ignore la profession, l'intoxication à forme purpurique, ou à forme anémique pourrait donner l'impression d'un purpura primitif ou d'une anémie cryptogénétique. On a pu citer enfin l'aspect scorbutique de certains malades, avec les hémorragies multiples, muqueuses et cutanées, les lésions ulcéronécrotiques buccales.

Les éléments du diagnostic. — Mais ces erreurs, dues à un symptôme dominant et trompeur, possibles au cours d'un diagnostic rapide, ne résistent pas à un examen complet.

— Un interrogatoire serré, qui doit toujours être pratiqué chez un ouvrier malade, révélera la nature du travail et mettra sur la piste d'une intoxication professionnelle.

— L'examen clinique, s'il n'apporte pas de signes spécifiques du benzolisme, contribue pourtant à affermir le diagnostic, en éliminant les syndrômes infectieux déjà signalés. L'absence de taches rosées, de splénomégalie, d'hépatomégalie, cadre mal avec l'hypothèse d'une fièvre typhoïde hémorragique. De même les adénopathies font défaut pour renforcer l'idée d'une diphtérie grave. L'hémoculture négative d'une part, l'absence de bacilles de Loëf-

fler, d'autre part, éliminent définitivement ces deux diagnostics.

— L'examen complet du sang apporte des éléments plus positifs, en faveur du benzolisme. Dans ces formes graves, les anomalies vasculo-sanguines sont au maximum et le caractère plurivoque, lui-même, des symptômes, est un facteur important du diagnostic. On est en présence d'une hypoleucie hémorragique avec anémie et neutropénie, syndrome assez spécial aux intoxications qui nous occupent. Il est exceptionnel, en effet, en dehors de ces accidents toxiques, de voir l'anémie, la leucopénie, l'hypogranulocytose, la thrombopénie, participer au tableau des altérations sanguines. La ponction sternale révélerait aussi cette panmyélophtisie caractéristique, mais nous avons attribué à cette recherche une valeur pronostique prédominante.

Diagnostic du toxique. — Si l'examen clinique a permis, surtout par élimination, le diagnostic d'une intoxication professionnelle par solvants, la nature chimique exacte du produit en cause, n'est pas toujours déterminée. Les ouvriers ignorent le plus souvent la composition des substances qu'ils emploient. Cette ignorance, jointe à la confusion des termes, enlève, à ce point de vue, beaucoup d'importance à l'interrogatoire. L'anamnèse permet sans doute d'éliminer certains autres toxiques industriels comme le thorium, mais si elle limite souvent, pratiquement, le champ des investigations aux solvants volatils, elle est insuffisante pour préciser le responsable, parmi ces produits.

Une étude minutieuse des symptômes permet un pas en avant dans la voie du diagnostic toxicologique. Nous avons développé les nuances qui séparent les tableaux cliniques des intoxications par benzols et par essences de pétrole. En opposition avec le benzolisme nous avons caractérisé le pétrolisme par la rareté des hémopathies graves, l'importance, en raison de leur fréquence et de leur précocité relative, des troubles nerveux, des signes d'irritation des conjonctives et des muqueuses respiratoires. L'odeur de l'haleine et des vêtements du malade constitue encore un élément intéressant. Mais toutes ces données ne permettent pas une certitude. L'autopsie elle-même, lorsqu'on a l'occasion de la pratiquer, ne révèle pas de lésions spécifiques des benzols. Les hémorragies, la couleur rouge-vif des tissus, dans les cas aigus, l'aspect rutilant du sang, se retrou-

vent dans de nombreuses autres intoxications, oxycarbonées surtout, mais aussi par l'acide cyanhydrique, les cyanures, les fluosilicates.

C'est l'analyse précoce du sang, ou des organes, s'il y a eu mort rapide, qui permettra de déterminer avec précision la nature chimique du produit toxique. On a alors recours à l'une des nombreuses méthodes que nous avons signalées au cours de l'étude toxicologique, parmi lesquelles nous rappelons celles de Lazarew, Smyth, Laurian et Péronnet. Cette recherche pourra être complétée par l'analyse chimique d'un échantillon du produit industriel employé dans l'usine où travaillait le malade.

B. — *Intoxications larvées*

Nous avons insisté sur leur importance, en raison de leur fréquence et de l'intérêt que présente leur recherche, pour prévenir les intoxications graves. Les éléments de leur diagnostic positif se rattachent donc à l'étude prophylactique du benzolisme. C'est dans ce chapitre que nous les examinerons, au cours du dépistage des intoxications larvées ou latentes. Rappelons seulement, ici, que le diagnostic de ces formes est basé sur des visites médicales systématiques et périodiques des ouvriers, chez lesquels on pratique un examen complet, clinique et hématologique.

Quant au diagnostic différentiel de ces formes légères, il devra éliminer diverses causes d'anémies toxiques. L'examen étant pratiqué dans ce cas, sur place, par le médecin de l'usine, l'interrogatoire sur les conditions de travail suffira pour rappeler la possibilité d'anémies dues au plomb, aux arsénobenzènes, au phosphore, au chlorate de potasse. On devra penser encore aux anémies des rayons X, du radium, du thorium X. Mais le diagnostic différentiel de ces formes frustes devra aussi, classiquement, distinguer les premiers symptômes du benzolisme des manifestations de l'hémogénie, des divers troubles idiopathiques du sang, des anémies légères endocriniennes ou de la tuberculose, enfin des états préscorbutiques. Mais nous verrons les rapports étroits, l'interdépendance, qui existent entre ces troubles et l'apparition des accidents benzoliques. Pratiquement, donc, ce qui importe avant tout, c'est le dépistage précoce de ces anomalies vasculo-sanguines quelle qu'en soit la cause. Il faut soustraire à l'action des benzols, ces sujets qu'une affection déglobulisante quelconque sensibilise aux effets

du toxique. On aura tout loisir alors pour pratiquer tous les examens complémentaires, ponction sternale, formules sanguines répétées, radiographies pulmonaires, examens de crachats, recherche d'un déséquilibre en vitamines C, qui permettront de dire si les benzols sont seuls en cause ou s'il y a une autre origine aux légers troubles constatés.

L'intérêt de ces recherches est capital. Si les symptômes observés sont rattachés au benzolisme, un certain nombre de mesures (l'arrêt du travail, le traitement que nous verrons, l'affectation ensuite à un service salubre) suffisent à interrompre l'évolution de l'intoxication et autorisent un bon pronostic. Si, au contraire, il ne s'agit pas de premiers accidents du benzolisme, mais de manifestations d'une hémopathie essentielle, peut-être familiale, d'allure hémogénique par exemple, l'intérêt du dépistage n'est pas moins grand. Si l'on a soin, en effet, de soustraire le sujet à l'influence des benzols, il pourra très convenablement, dans l'usine, exercer diverses fonctions sans danger pour sa santé, alors qu'à l'atelier de manipulation des solvants, il était voué, par une diathèse prédisposante, à des accidents graves.

CAUSES DÉTERMINANTES DU BENZOLISME PROFESSIONNEL

L'étude de l'étiologie générale du benzolisme a été largement amorcée, lorsque nous avons considéré la principale des causes déterminantes : le produit toxique lui-même. Nous nous bornerons donc à examiner ici les sources d'intoxication et les voies d'introduction du toxique dans l'organisme. Dans le cadre de l'étiologie générale du benzolisme, cette étude des causes déterminantes est d'ailleurs actuellement secondaire par rapport aux causes prédisposantes que nous examinerons dans la seconde partie de notre travail.

A. — *Les sources d'intoxication*

1° *Au cours de la préparation.* — Nous croyons pouvoir éliminer de cette étude la formation du benzène à partir de l'acide benzoïque et de la chaux. C'est là une réaction de laboratoire sans doute intéressante, mais qui n'a actuellement pas d'applications industrielles. En pratique, les benzols et le benzène obtenu par leur rectification, sont des

dérivés directs de la houille. Nous avons vu comment ils étaient extraits soit du goudron de houille, soit du gaz d'éclairage ordinaire, soit des gaz des fours à coke. D'autres établissements, encore, ont l'occasion de manipuler de grosses quantités de benzols. Ce sont les raffineries où l'on opère la rectification, soit pour éliminer seulement quelques impuretés, soit pour obtenir des corps simples comme le benzène cristallisable. Il semblerait que les intoxications benzoliques dussent être fréquentes dans ces établissements spécialisés. En réalité elles sont exceptionnelles dans les installations modernes où toutes les opérations sont pratiquées en vase clos, toutes les manipulations faites au moyen de canalisations étanches. Elles peuvent être le fait d'imprudences ou d'erreurs qui amènent, par exemple, un ouvrier à nettoyer ou réparer un réservoir incomplètement vidé ou insuffisamment ventilé, au fond duquel persiste un résidu de benzols ou une couche de vapeurs lourdes. Ces intoxications, en général aiguës, peuvent être aussi la conséquence d'un accident fortuit tel que l'explosion d'un réservoir ou la rupture d'une canalisation. De toutes façons, le benzolisme, sous toutes ses formes, est très rare dans les établissements d'extraction et de rectification des benzols. Il nous a paru utile de nous arrêter sur cette rareté. C'est, en effet, la démonstration des bienfaits que l'industrie des solvants volatils peut attendre d'un équipement moderne et de dispositifs de protection rationnellement étudiés.

2° *Au cours des applications industrielles.* — Ce sont les remarquables propriétés chimiques et physiques des benzols, qui expliquent l'étendue et la diversité de leurs utilisations.

Les propriétés chimiques sont appliquées dans la fabrication du nitro-benzène, des phénols, de l'aniline. A ce titre, les benzols sont employés dans l'industrie des explosifs, des produits pharmaceutiques, des parfums et des matières colorantes. L'emploi du benzol comme combustible est déjà ancien, mais son usage comme carburant, de substitution ou de complément des essences de pétrole, est de plus en plus répandu dans les moteurs modernes. Nous reviendrons sur cette source nouvelle d'intoxications, la présence de benzol, qui atteint parfois 50 %, dans les supercarburants à pouvoir antidétonant élevé, étant souvent ignorée.

Parmi les propriétés physiques des benzols, les qualités de solvants sont à l'origine des plus nombreuses applications industrielles. La dissolution benzolique du caoutchouc est une opération courante dans les fabriques de pneumatiques, de tissus et de vêtements gommés, de chaussures imperméables. L'industrie des chaussures et des vêtements caoutchoutés est une des plus importantes sources d'intoxication, non seulement lors de l'imperméabilisation de la matière première, mais aussi lors du montage. Dans les ateliers de bâtissage, en effet, on réunit les différentes pièces entre elles — dans la chaussure comme dans le vêtement — en collant sur les coutures des petites bandelettes de tissus enduites d'un adhésif. La colle est placée dans un pot, devant l'ouvrier, qui y plonge un tampon avec lequel il étale la dissolution sur les pièces à coller. Cette opération est effectuée sur une table au-dessus de laquelle l'ouvrier se penche pour travailler; il se trouve donc placé dans les meilleures conditions pour inhaler les vapeurs toxiques émanant du récipient de colle et de son ouvrage. Les mélanges adhésifs sont des dissolutions de caoutchouc, souvent préparées extemporanément par l'ouvrier lui-même et contenant environ 80 % de benzols. Chaque employé manipule ainsi de 400 à 500 grammes de benzols par jour. Il faut ajouter que les grandes entreprises confient souvent ce montage à des artisans, qui travaillent à domicile. Les conditions hygiéniques sont alors désastreuses et tous les facteurs réunis pour favoriser l'éclosion de l'intoxication. Le travail est en général fait dans une pièce où vit, nuit et jour, toute une famille, parfois sous-alimentée. Dans cet appartement, la ventilation est inexistante sous prétexte qu'elle gênerait les enfants en bas-âge ou les besognes domestiques. Lorsqu'une timide aération est organisée c'est par l'intermédiaire d'une fenêtre ordinaire. Mais celle-ci s'ouvre souvent à près d'un mètre au-dessus du plancher de la pièce, et laisse stagner au-dessous du plan horizontal de son ouverture, une nappe de vapeurs lourdes de benzols.

Les usines de vernissage d'ailes d'avion emploient une solution benzolique de caoutchouc et d'acétate de cellulose, où les benzols peuvent entrer dans une proportion de 30 à 40 %.

Excellents solvants des corps gras, les benzols sont utilisés en teinturerie pour le dégraissage, le mordantage,

le nettoyage à sec. Les industries extractives, elles aussi, l'emploient largement, notamment pour l'extraction de la graisse des os, l'extraction des résines, des cires et des huiles végétales ou animales.

Les qualités de solvant des benzols, jointes à leur volatilité, expliquent leur généralisation en peinture : dorure, fabrication des peintures au goudron, d'émaux, de laques et surtout de produits applicables au pistolet, de vernis à séchage rapide, très répandus actuellement dans les ateliers de carrosserie, fabrication de masques à gaz.

De nombreuses industries utilisent encore les benzols à des titres divers, et souvent imprévus, pour la fabrication des cuirs artificiels par exemple, des appareils électriques, l'essorage du pyramidon, la préparation des plumes, des chapeaux de paille, de nombreuses colles, de la soie, du celluloid, des linoléums, produits pharmaceutiques, etc. La métallurgie les emploie aussi pour la soudure de certains alliages et la préparation de substances anti-rouille. La miroiterie, enfin, peut être une source d'intoxication dans les ateliers où le vernis protecteur de la couche d'argent des miroirs est à base de benzols.

Des erreurs dans les appellations commerciales des solvants peuvent entraîner, dans certaines entreprises, l'utilisation insoupçonnée de benzols. Nous avons déjà vu la confusion entre les termes benzène, benzols et benzines et nous avons tenté d'y remédier. Mais il y a une autre erreur, à peu près constante, dans l'industrie de l'héliogravure : les encres d'imprimerie sont diluées dans un produit, vendu sous le nom de « xylol » et qui est, en réalité, un mélange très variable d'hydrocarbures contenant presque toujours une forte proportion de benzols. C'est en Belgique, surtout, qu'on a observé, par suite de cette confusion, de nombreux cas d'intoxications benzoliques, dans l'héliogravure.

Il serait impossible d'énumérer sans omission les innombrables applications des benzols, sources possibles d'intoxication. L'usage de ces produits n'est plus, en effet, limité à la grande industrie, il a gagné l'artisanat et même les besognes domestiques. Il est assez curieux de constater que l'Hygiène, elle-même, conseille l'emploi des benzols sans mettre en garde contre leurs dangers. C'est ainsi que dans les centres d'épouillage, qui ont fonctionné pendant la guerre de 1914-18 et dont le principe n'a pas changé, on

plongeait dans de grands récipients de benzols, sans couvrir les vêtements dès qu'ils étaient disponibles en attendant de les passer à la désinsectisation. Cette mesure est certainement utile pour inhiber l'activité des poux et protéger, à ce point de vue, un personnel déjà suffisamment exposé. Mais à une opération dangereuse en elle-même, elle apporte un danger supplémentaire d'intoxication qu'on pourrait éviter par l'emploi de produits moins toxiques comme les dérivés des pétroles ou des mélanges d'huiles ou d'alcool et de xylol, en très faible proportion.

B. — *Les voies de pénétration*

La voie respiratoire est la grande voie d'introduction du toxique dans l'organisme, au cours des intoxications benzoliques professionnelles. Ce mode de pénétration est possible en raison de la grande volatilité des benzols, qui permet l'absorption de quantités importantes du produit, sans contact direct, par inhalation de vapeurs.

La voie cutanée peut jouer un certain rôle lorsque l'ouvrier plonge les mains et les avant-bras dans des cuves de solvants, en teinturerie par exemple. Mais dans ce cas-là, l'ouvrier étant penché au-dessus du bassin, la pénétration par inhalation est aussi considérable et reste sans doute prédominante. Considérons donc la voie cutanée comme un facteur d'intoxication possible, s'il y a eu contact du toxique avec les téguments, mais en général secondaire. Des recherches expérimentales, ont montré que la pénétration par la peau était favorisée par l'existence de lésions du revêtement cutané, excoriations, plaies minimes, et par un contact prolongé à l'aide d'une compresse imbibée de benzols. Notons qu'en pratique ces conditions sont parfois obtenues grâce à des vêtements particulièrement souillés, dont les manches, surtout, sont imprégnées de benzols et réalisent à la fois des lésions érosives de frottement et le maintien du toxique à leur contact.

La voie digestive est tout à fait exceptionnelle en pathologie professionnelle et peut-être négligée. Elle est le fait d'une erreur ou d'une tentative de suicide. Les intoxications aiguës par ingestion sont d'ailleurs moins graves que par inhalation. Dans le premier cas, l'absorption est moins rapide que par voie pulmonaire et des vomissements spontanés ou provoqués permettent de rejeter une partie du toxique. La pénétration par les muqueuses digestives n'en

est pas moins possible. Elle était appliquée dans le traitement, aujourd'hui tombé un peu en désuétude, des polyglobulies et des leucémies par le benzène, qu'on administrait alors par la bouche, de 50 à 100 gouttes par jour, ou par la voie rectale.

Nous ne citerons qu'en passant et à titre purement documentaire la voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Nous avons relevé l'observation d'un individu atteint d'artériosclérose et d'emphysème à qui on injecta par erreur du benzol au lieu d'iodure de potassium. Le sujet présenta une intoxication benzolique aiguë avec cyanose, convulsions, hémoptysie. Mais cette voie d'introduction des benzols reste évidemment seulement une technique, d'ailleurs discutable, d'expérimentation chez l'animal et n'a aucun rapport avec les intoxications professionnelles.

CHAPITRE IV

APPLICATION DES ETUDES PRECEDENTES A LA PROPHYLAXIE COLLECTIVE DU BENZOLISME PROFESSIONNEL

Généralités. — Cette étude comprend, essentiellement, le choix des solvants, l'aménagement rationnel de l'usine, l'établissement de dispositifs de salubrité de l'atmosphère et l'entretien des appareils. Ces conditions seront réalisées par la collaboration étroite du médecin d'usine, du patron, de l'ingénieur et des ouvriers. Lorsque les installations sont établies, les transformations visant la suppression de certaines nuisances sont souvent jugées trop onéreuses pour être exécutées. L'action du médecin d'usine spécialisé devrait donc s'exercer, comme conseiller technique d'hygiène industrielle, dès l'aménagement de l'atelier. Ce médecin de même que pendant l'exploitation de l'entreprise, s'emploiera auprès de l'industriel, pour le convaincre qu'il vaut mieux empêcher l'intoxication que l'indemniser et que les dépenses d'hygiène proposées sont en réalité une économie raisonnée, peut être à longue échéance, mais souvent énorme. L'activité du médecin d'usine s'emploiera auprès de l'ingénieur à signaler l'action pathogène de certains produits, dépister les états morbides dus à des nuisances dont il recherchera la source. Il les dénoncera alors à l'ingénieur, dont les possibilités techniques permettront d'aménager, dans le cadre de l'exploitation, les dispositifs de salubrité proposés par le médecin. Auprès des ouvriers, par des causeries ou individuellement le médecin d'usine devra condamner certaines habitudes néfastes, donner des conseils d'hygiène générale et alimentaire en particulier, mettre en garde contre le danger de certains produits, persuader l'ouvrier de la nécessité de se plier aux diverses

mesures prophylactiques qui compliquent d'ailleurs en général très peu les conditions de travail. Dans cette action la tâche du médecin d'usine sera grandement facilitée par l'utilisation, comme intermédiaire, du délégué ouvrier, s'il en existe.

Les intoxications benzoliques aiguës sont relativement faciles à prévenir à l'usine. Leur prévention relève de l'action technique de l'ingénieur qui, indépendamment de la toxicité des benzols, doit connaître les dangers d'explosion du benzène mélangé à l'air dans une proportion de 2,6 à 6 %. Le rôle de protection de l'ingénieur s'exercera dans la surveillance régulière du bon fonctionnement et du bon état des appareils, de l'étanchéité des joints et canalisations de la vidange complète, du refroidissement et de l'aération suffisante des réservoirs à benzols, avant d'y faire pénétrer un ouvrier pour les nettoyer ou les réparer.

Choix des Solvants. — Les mesures collectives de prophylaxie des intoxications chroniques, sont plus difficiles à réaliser que pour les intoxications aiguës. Une des plus efficaces consisterait à substituer aux produits benzéniques, des solvants moins toxiques, qui présenteraient les mêmes qualités industrielles. Au cours de notre étude chimique nous avons vu que l'hydrocarbure aromatique le plus toxique était de beaucoup le benzène, qui est le principe hémotoxique des mélanges dans lesquels il entre. Nous avons vu que les homologues supérieurs, toluènes et xylènes, ont une action toxique parallèle mais moins accusée. Si bien qu'« un benzol » sera d'autant moins dangereux que sa teneur en benzène sera plus faible par rapport aux homologues supérieurs. De plus, le benzène étant le carbure le plus volatil — facteur supplémentaire d'agressivité — les benzols les moins toxiques sont ceux dont le point de distillation est le plus élevé. Par ordre de toxicité décroissante nous trouvons donc : le benzol « 90 », le benzol « 50 » enfin le benzol « 0 » et le solvant-naphta, le plus lourd, qui ne contient pas de benzène. La connaissance de ces données permet à l'industriel de choisir, en connaissance de cause, parmi les benzols commerciaux, les moins toxiques tout en tenant compte des besoins de son entreprise. Au cours de l'étude chimique, nous avons signalé des mélanges commerciaux intéressants, dépourvus eux aussi de benzène, mais plus volatil que le solvant-naphta, meilleurs sol-

vants et débarrassés par ailleurs des impuretés habituelles des benzols : thiophène et sulfure de carbone.

Nous avons aussi attiré l'attention sur un dérivé hydrogéné du benzène le cyclohexane. Cette substance est trois fois moins toxique que le benzène et n'a pas son action anémiant et leucotoxique. Il serait intéressant d'essayer ces produits dans les usines utilisant habituellement des benzols.

Enfin nous avons longuement insisté, au cours de l'étude toxicologique, sur la faible toxicité sanguine, absolue et relative par rapport aux benzols, de produits excellents solvants : les carbures d'hydrogène de la série grasse, constituants majeurs des essences de pétroles. Ces substances ne sont d'ailleurs pas dépourvues de toxicité, sur le système nerveux surtout, comme tous solvants; mais ce danger est faible aux doses que laisse subsister dans un atelier le conditionnement de l'air. On pourrait envisager de substituer aux benzols, les alcools, le perchloréthylène, les cétones, le trichloréthylène si certains de ces corps n'étaient pas eux-mêmes dangereux. Nous proposons, comme produits de substitution, les hydrocarbures gras, parce que nous avons étudié leur action toxique et que cette mesure, appliquée en Belgique, y a donné d'excellents résultats. Dans ce pays, les intoxications benzoliques étaient particulièrement fréquentes dans les fabriques de vêtements imperméables, l'héliogravure et la miroiterie. Des arrêtés royaux ont interdit l'emploi de solvants contenant « plus de 1 % de produits aromatiques tels que benzol, toluol, xylol ou leurs dérivés nitrés et aminés ». De ce fait le benzolisme a considérablement diminué en Belgique. Par ailleurs le gouvernement a consenti des exemptions de droits pour ces essences, si bien que le prix de revient des vernis débenzolisés est sensiblement égal à celui des vernis au benzol.

Mais nous rappelons, à ce propos, la nécessité de ne pas employer n'importe quelles essences. Il faut éliminer les essences des pétroles des Indes Néerlandaises, de Birmanie, du Japon, qui contiennent des proportions importantes de carbures aromatiques, de même que certaines essences obtenues par cracking si elles n'ont pas été désaromatisées. Il convient aussi de limiter strictement à l'usage des moteurs à explosion les essences modernes de carburation, auxquelles on a incorporé des carbures aromatiques pour améliorer leurs qualités antidétonantes. Il est une pratique

habituelle et qu'il faudrait supprimer, qui consiste, pour les chauffeurs et leur entourage, qui en « bénéficie », à utiliser pour les usages les plus variés (lavage des mains, dégraissage des pièces de mécanique) l'essence de carburation mise à leur disposition pour les moteurs.

En réalité les industriels ignorent le plus souvent la présence de carbures benzéniques dans certaines essences de pétrole. Lorsqu'un chef d'entreprise, instruit des dangers des aromatiques et de la toxicité moindre des carbures gras veut faire œuvre d'hygiéniste averti, il fait employer dans son usine des « essences de pétrole » sans en connaître la composition chimique exacte. C'est un fait que nous avons eu l'occasion de constater personnellement à plusieurs reprises au cours de visites d'usines. Or certaines de ces essences peuvent contenir plus de benzène que les benzols « 0 », par exemple. Les essences spéciales de carburation, pour moteurs à très forte compression, contiennent jusqu'à 50 % de benzol. La dénonciation de ces lacunes et des erreurs graves qu'elles peuvent entraîner doit être suivie de mesures propres à les corriger. Tout d'abord, il conviendrait d'exiger des fournisseurs l'indication, par des étiquettes évidentes sur les récipients, de la teneur en benzène des produits qu'ils livrent à l'industrie. Les industriels, prévenus du danger des produits benzéniques, pourraient alors les éliminer sûrement ou si ces substances sont indispensables à leur industrie, prendre les précautions que nous signalerons. Cette mesure, qui existe en Belgique et sur laquelle a insisté le Professeur Heim de Balsac, s'impose d'autant plus que les noms commerciaux les plus fantaisistes masquent, dans beaucoup de produits, la présence de carbures aromatiques. C'est ainsi qu'en héliogravure les encres sont diluées avec une substance vendue dans le commerce sous le nom de « xylol » et qui n'est parfois que du benzol pur. Il conviendrait ensuite que les usagers puissent vérifier par eux-mêmes s'ils le désirent, l'absence d'hydrocarbures aromatiques dans les produits qui leur sont livrés. Il existe bien des réactions de laboratoire pour déterminer la teneur en aromatiques d'un solvant, mais elles sont excessivement délicates. La plus simple celle de Nastjukoff, à la formolite, est encore trop compliquée pour être réalisée de façon courante à l'usine. Une méthode essentiellement pratique, très simple, est actuellement employée en Allemagne mais semble ne pas avoir été diffusée en France. Elle est fondée

sur la propriété que possède une substance chimique, le « Dacrorubin », de se dissoudre dans le benzène en donnant une couleur rouge, alors qu'elle est insoluble dans les hydrocarbures gras. Il est donc facile de préparer un papier réactif imprégné de ce produit et de le plonger dans le solvant à analyser. On laisse au contact quelques heures et si le solvant contenait des aromatiques, le mélange devient rouge, il reste incolore au contraire si l'essence ne renfermait que des carbures gras. L'intensité de la coloration rouge est proportionnelle à la quantité d'aromatiques inclus dans le solvant.

Mais nous connaissons bien les objections importantes à la suppression totale des benzols dans l'industrie. Il y a là des difficultés d'ordre technique, économique ou relevant de la défense nationale. Tout d'abord, si le caoutchouc est dissout à peu près aussi bien par les essences que par les benzols, il n'en est pas de même de toutes les substances, malgré l'addition aux essences de pétrole désaromatisées de solvants non toxiques. Mais surtout la volatilité des benzols est supérieure à celle des dérivés des pétroles et certaines techniques industrielles exigent une évaporation très rapide. Cette restriction ne diminue d'ailleurs pas l'importance du principe de la substitution des carbures gras aux aromatiques dans les cas, qui sont en majorité, où cette mesure est possible.

Conditionnement de l'atmosphère. — Cette mesure est, avec le choix d'un solvant désaromatisé, qu'elle vient compléter, la base de la prophylaxie collective du benzolisme. L'étude de l'aération des ateliers est capitale puisque, si le conditionnement s'impose dans les industries où les benzols n'ont pu être remplacés, il est nécessaire, aussi, là où la substitution a été faite à l'aide de produits volatils et eux-mêmes pourvus d'une certaine toxicité, puisque solvants. L'élimination des vapeurs benzoliques comprend, d'une part l'assainissement général de l'atmosphère de l'atelier, d'autre part la captation, aussi complète que possible, des vapeurs à leur source d'émission.

L'aération rationnelle de l'atelier ne peut être réalisée par les classiques ventilateurs hélicoïdaux dont le procès a été fait par le Professeur Heim de Balsac, par Teleky, Weiner et qu'on voit pourtant encore dans quelques installations. Ces appareils, plus dangereux qu'utiles, déterminent un brassage de l'air sans le renouveler. Ils diffusent dans

tout un atelier des vapeurs qui par suite de leur densité élevée, auraient une tendance spontanée à se localiser dans les parties déclives, près de leur source, où il serait plus facile de les capter. Provoquant un grand déplacement d'air sous faible pression, ces ventilateurs réalisent, de plus, des courants qui peuvent gêner les ouvriers et même provoquer des refroidissements. A la suite d'intoxications graves survenues à Edimbourg, le Ministère du Travail Anglais a fixé à 0 mgr. 6 par litre d'air, la quantité de vapeurs benzéniques compatible avec la salubrité de l'atmosphère. Mais Legge, chez des individus sans doute particulièrement prédisposés, a observé des intoxications dans des ateliers aérés, où l'atmosphère ne contenait que 0 gr. 32 de vapeurs benzéniques par M³. Nous voyons donc la nécessité de dépister et de corriger de telles prédispositions ou d'éliminer ces sujets, sensibles à des doses infimes de benzols, dont la majorité des installations actuelles ne permettent pratiquement pas de se débarrasser. Le dispositif qui permet le mieux de se rapprocher de l'atelier idéal où l'odeur de benzols ne peut être perçue — seul témoignage de la salubrité d'une atmosphère, pour Kohn-Abrest — est le conditionnement de l'air. Rappelons qu'à 1 mg. par litre d'air l'odeur de benzols est très nettement perçue. Le conditionnement, très répandu aux Etats-Unis ne l'est guère en France, du moins dans l'industrie des solvants. Quelques salles de spectacle « climatisées » l'utilisent à Paris et il fonctionne aussi avec succès, depuis plusieurs années, dans les crèches du service de médecine infantile du Docteur Babonneix à l'hôpital Saint-Louis. Le conditionnement de l'atmosphère des ateliers consiste à aspirer l'air extérieur, le filtrer, le purifier, le réchauffer ou refroidir suivant les saisons, l'amener à un état hygrométrique convenable, et le propulser à vitesse réglable dans l'atelier. Là, des bouches d'aspiration reprennent l'air pollué, le dirigent sur des appareils de récupération des benzols, et le rejettent à l'extérieur, ou bien, pour utiliser sa chaleur, le mélangent avant le conditionnement, à l'air d'arrivée. Les bouches d'apport d'air sont placées à la partie supérieure de l'atelier. Les bouches d'évacuation sont surtout nécessaires à la partie inférieure, puisque les vapeurs de benzols sont repoussées vers le bas par l'arrivée de l'air pur et que, en raison même de leur forte densité, elles se répandent spontanément en nappes au ras du sol. A ce propos, il nous paraîtrait souhaitable que, dans

ces ateliers où l'on utilise des solvants émettant des vapeurs lourdes, le plan sur lequel circulent les ouvriers soit surélevé et à claires-voies, dominant ainsi un espace vide où seraient disposées des bouches d'évacuation. Les vapeurs ainsi entraînées par leurs propre poids et par l'aspiration, s'infiltreraient à travers le plancher sans stagner dans l'atelier. Le conditionnement met en jeu des quantités d'air relativement faibles et ne provoque pas de courants d'air susceptibles d'entraîner des refroidissements.

Cet assainissement général de l'atmosphère de l'atelier, doit être complété par la captation des vapeurs de benzol au fur et à mesure de leur dégagement sur les tables de travail, à partir des récipients de dissolution ou des objets manipulés. L'idéal serait d'effectuer le plus grand nombre possible d'opérations en vase clos. La préparation, par exemple, la conservation des colles à base de dissolution de caoutchouc dans les benzols, peuvent être réalisées dans ces conditions. Mais il n'en est évidemment pas de même, malheureusement, de toutes les opérations industrielles. L'ouvrière, par exemple, qui doit coller une garniture à la chaussure de caoutchouc que la chaîne vient lui présenter sans cesse sur sa table de travail, ne peut effectuer son ouvrage en vase clos. Dans ces cas, une hotte de taille en général réduite, proportionnelle aux dimensions de la source de vapeurs, doit être appliquée le plus près possible de l'objet manipulé. De plus, pour capter les vapeurs qui retombent sur le plan de travail et s'y répandent, l'aire de la table sous jacente à la source d'émanations toxiques devrait présenter des fentes, à travers lesquelles les vapeurs seraient attirées par un entonnoir d'aspiration disposé sous la table. Ces appareils de captation sont des aspirateurs centrifuges où l'évacuation se fait près de l'axe et qui, à l'inverse des ventilateurs hélicoïdaux, déplacent de petites quantités d'air, mais sous forte pression. Ce système d'une double aspiration à la source d'émission des vapeurs peut être utilisé, après adaptation, à tous les cas particuliers où la technique industrielle ne permet pas le travail strictement en vase clos. La hotte supérieure et l'aspiration inférieure peuvent d'ailleurs être branchées sur une seule canalisation commune à tout l'atelier, où l'entraînement d'air est réalisé par un aspirateur puissant. Là où une aspiration locale doit être réalisée, on dispose, sur la canalisation centrale, des conduites latérales d'aspiration d'air, qui peuvent être

à volonté et individuellement, ouvertes ou fermées. Ce mode d'aspiration unique facilite la récupération des benzols qui se fait, en général, en France, à l'aide de charbon activé. La répartition convenable des appareils d'évacuation et leur efficacité pourront être contrôlées par l'émission dans l'atelier, de fumées opaques ou de vapeurs de chlorure d'ammonium.

Ces installations sont évidemment coûteuses. Mais indépendamment des facteurs moraux et sociaux qui les imposeraient à eux seuls, ces dépenses constituent en fin de compte une économie pour l'industriel, par la récupération des benzols et la prévention des intoxications chroniques qu'elles permettent. Nous avons vu la fréquence des cas mortels au cours de ces intoxications et quelle charge pour les caisses d'assurances sociales, constitue le paiement des frais de traitement et des longues journées de convalescence, nécessaires à ces intoxiqués. Nous avons vu aussi combien le préjudice social du benzolisme est aggravé par son action néfaste sur la grossesse et la puerpéralité. Or ce benzolisme est certainement diminué par l'aménagement des ateliers tel que nous l'avons proposé. Dans une vaste enquête récente, Tara a montré que la grande majorité des cas d'intoxications chroniques qu'il avait pu observer, s'était produite dans des usines à installations défectueuses. La salubrité de l'atmosphère peut-être contrôlée par un des divers procédés signalés à l'étude toxicologique, notamment l'aérodoseur de Kohn-Abrest, qui permet de mesurer le taux d'hydrocarbures d'une atmosphère. On peut aussi avoir recours à des procédés biologiques de détection des nuisances, en conservant dans l'atelier, des animaux sensibles aux vapeurs benzoliques : oiseaux, détecteurs classiques des agressivités atmosphériques, ou souris, dont le médecin d'usine surveillera la formule sanguine.

La salubrité de l'atmosphère des locaux où l'on manipule des benzols est d'une telle complexité, nous venons de le voir, qu'elle n'est pratiquement pas réalisable en dehors des usines spécialisées modernes. C'est dire les conditions lamentables dans lesquelles travaillent les nombreux artisans qui effectuent encore leur ouvrage à domicile. « L'aération » y est parfois réalisée par de simples lanterneaux, des vasistas élevés. Dans les cas heureux le renouvellement de l'air est effectué par une fenêtre située à un mètre au-dessus du sol, mais que l'on ferme hermétiquement en hiver,

alors qu'un poêle surchauffe la pièce et favorise l'évaporation des benzols. L'évacuation des vapeurs par aspiration est d'ailleurs nécessaire pour obtenir la salubrité d'une atmosphère : on a signalé des cas d'intoxications survenues dans une pièce dont la fenêtre était pourtant constamment ouverte. Signaler le danger de ce travail libre, à domicile, est insuffisant. Il faut pouvoir organiser, réglementer cet artisanat. Il faut que ces ouvriers, particulièrement exposés, qui échappent à toute surveillance médicale, soient soumis à des examens périodiques dans des dispensaires spécialisés. Si le travail dans les petits ateliers ne pouvait être ainsi organisé et, par là, rendu aussi salubre que dans les grandes entreprises, il faudrait recourir à la suppression de cet artisanat qui, à divers points de vue, sociaux surtout présente de gros avantages.

Mesures médico-légales. — Rappelons que la déclaration des intoxications benzoliques a été rendue obligatoire en France par Décret du 19 février 1927. Or, les déclarations sont, encore aujourd'hui, en nombre bien inférieur aux cas d'intoxications. Il est pratiquement impossible de prendre des sanctions contre ces défaillances (des amendes sont pourtant prévues en Allemagne). La subvention des déclarations, essayée en Hollande, ne les a guère augmentées. En réalité, si les médecins ne font pas suffisamment ces déclarations, c'est que le syndrome observé est parfois atypique ou tout simplement pas rattaché à son étiologie professionnelle. Il faudrait donc, soit exiger la déclaration même dans les cas douteux (système allemand), soit donner aux praticiens une instruction spéciale sur le diagnostic des maladies professionnelles, par des publications, ou mieux, par un enseignement organisé (en Italie toutes les Universités ont une chaire de Médecine du Travail).

L'indemnisation du benzolisme professionnel est actuellement réglementée par un récent décret-loi du 9 décembre 1938, modifiant la loi du 1^{er} janvier 1931. Celle-ci ajoutait le « benzinisme » aux maladies indemnissables selon la loi du 25 octobre 1919, qui étendait aux maladies professionnelles la loi du 9 avril 1898 sur les accidents du travail. Le dernier décret (J. O. du 14 décembre 1938), sur le « benzolisme professionnel » fixe par deux tableaux les conditions dans lesquelles l'ouvrier peut être indemnisé : comme pour toutes les maladies professionnelles reconnues, dans un tableau sont énumérés les syndromes indemnissables, dans

l'autre, les travaux susceptibles de provoquer l'intoxication. Cette restriction est critiquée et la nécessité du dernier décret-loi met en évidence l'imperfection de ce système limitatif de législation, qui implique des révisions fréquentes. En effet, les progrès de nos connaissances en pathologie du travail, nous permettent de rattacher à une étiologie toxique professionnelle, des symptômes de plus en plus nombreux et de découvrir une action toxique, auparavant insoupçonnée à des produits industriels. La loi, forcément moins souple, ne suit qu'avec un certain retard les progrès de la science. Il en résulte une période où des troubles, ayant une origine professionnelle certaine, ne sont pas indemnisés. Pour remédier à cette carence, on a préconisé l'indemnisation de tout symptôme, non visé dans les maladies inscrites, pourvu qu'il soit reconnu comme professionnel par un comité de médecins experts (Pollet). A ce propos il ne nous semble pas que le décret-loi de décembre 1938 ait prévu l'indemnisation des syndromes leucémiques benzoliques. On pourrait ainsi préconiser la substitution à l'énumération de la liste, si longue et pourtant incomplète, des travaux classés, une formule visant toutes les opérations qui exposent aux vapeurs benzoliques; des médecins experts apprécieraient les cas litigieux. La solution la plus équitable de l'indemnisation, sera sans doute une extension suffisante de la définition de l'accident du travail pour englober la maladie professionnelle, comme le font déjà quelques pays, sous la notion large « d'injury » (Pollet).

Les conséquences pratiques des remarques théoriques des chapitres précédents, seraient des mesures légales précisant la terminologie des solvants, interdisant l'emploi en grande quantité dans certaines industries, d'hydrocarbures aromatiques, exigeant des fournisseurs l'indication de la teneur en produits benzéniques des solvants commerciaux (expérience favorable en Belgique). La suppression du travail à domicile, ou sa réglementation avec des dispensaires spécialisés, devraient être envisagée. Il serait souhaitable, qu'à l'image de la législation anglaise, la loi française exige un certificat d'aptitude délivré à l'ouvrier, lors de la visite d'embauchage. Nous insistons sur l'utilité de l'orientation professionnelle au cours de cet examen et la nécessité d'un office de renseignements sur les places vacantes dans les diverses entreprises et les aptitudes physiques exigées. Il est inutile de s'étendre sur l'éviction obligatoire des sujets

jeunes et des femmes. L'organisation de la prophylaxie générale bénéficierait de la nomination de médecins inspecteurs du Travail, qui existent dans de nombreux pays. La surveillance de la salubrité générale de l'atelier, que nous avons vue, d'autre part les visites d'embauchage et les examens périodiques dont nous allons voir l'importance pour la prophylaxie individuelle, impliquent enfin l'obligation pour les établissements utilisant des benzols, d'avoir un médecin d'usine spécialisé.

DEUXIEME PARTIE

Le Problème des prédispositions individuelles au benzolisme professionnel

CHAPITRE PREMIER

ETUDE CLINIQUE DES CAUSES PREDISPOSANTES EVIDENTES

La sensibilité de certains individus à l'égard des benzols est une notion aujourd'hui bien établie. C'est un fait d'observation courante que, dans un même atelier, dans des conditions de travail rigoureusement identiques, les ouvriers supportent l'action toxique des benzols, de façon souvent très inégale.

On a rapporté des observations impressionnantes d'ouvriers atteints quelques mois après leur embauchage de troubles anémo-hémorragiques graves, parfois mortels, alors que des voisins d'atelier effectuaient, depuis des années, le même travail, sans dommage. Ainsi, lorsqu'un ouvrier présentant une intoxication benzolique grave est hospitalisé dans son service, le Professeur Duvoir qui a pris pour règle de convoquer, pour les examiner, les compagnons de travail du malade signale que, fréquemment on ne trouve chez eux aucune altération sanguine.

Pendant longtemps cette sensibilité individuelle fut seulement constatée; on se borna à en noter le caractère mystérieux, sans tenter de le pénétrer. C'est ainsi que dans une publication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Faure-Baulieu et Lévy-Brühl, à qui la notion de fragilité de certains sujets n'avait pas échappé, croyaient pouvoir ajouter : « Quant à déterminer en quoi consiste au juste cette prédisposition individuelle, c'est malheureusement impossible, quelque utilité qu'il y aurait à être fixé la dessus au point de vue de la prophylaxie ».

En fait, une prédisposition individuelle, aussi nette dans certains cas, évoque l'idée d'un terrain particulier favorisant l'apparition et l'évolution des accidents benzoliques. Il est évident que cette notion de terrain ne revêt toute son ampleur que dans les intoxications chroniques. Dans les intoxications aiguës, où de grandes quantités de benzol sont mises en jeu, le facteur individuel devient bien secondaire. Mais lorsque dans un même atelier, des doses minimales de benzols sont libérées, n'entraînant aucun trouble chez certains ouvriers et provoquant des accidents graves chez d'autres, à côté du toxique, la notion de terrain reprend toute son importance. Nous avons déjà insisté dans notre introduction et au cours de l'étude clinique sur les multiples façons de réagir au même toxique, suivant les individus. Nous savons qu'on peut observer soit un syndrome anémique soit un syndrome purpurique, ou neutropénique, voire même leucémique. Cette variabilité individuelle des modalités de l'action toxique et de la sensibilité, évidemment liée à un terrain spécial, a été retrouvée chez l'animal par Policard et Bernheim.

Le rapprochement de ces faits ne pouvait que faire rechercher l'origine de cette prédisposition évidente. Nous allons passer en revue les données patentes, d'observations cliniques, de facteurs de sensibilité; nous verrons ensuite les hypothèses proposées à leur sujet.

INFLUENCE PRÉDISPOSANTE DE CERTAINS ÉTATS MORBIDES

Il n'est pas douteux qu'une affection quelconque plus ou moins en évolution, qui diminue la résistance générale de l'organisme, puisse avoir pour effet une prédisposition à l'égard d'une action toxique quelle qu'elle soit. Une infection banale, un état grippal peuvent déclencher l'apparition

d'une intoxication, jusque là ignorée, ou revêtir une forme hémorragique chez un ouvrier dont les altérations vasculo-sanguines benzoliques étaient demeurées latentes. Mais nous allons examiner, de façon plus particulière, quelques affections torpides ou même complètement silencieuses les seules que l'on puisse trouver chez l'ouvrier à l'usine, qui paraissent plus spécialement prédisposer au benzolisme.

L'alcoolisme est un facteur classique de prédisposition aux intoxications benzoliques. Son mode d'action n'a pas été précisé, mais il est permis de penser que l'éthylisme joue un rôle important en raison des altérations hépatiques qu'il provoque. Tous les hépatiques, en effet, quelle que soit l'étiologie de leur affection, obèses, cirrhotiques, présentent une sensibilité analogue vis-à-vis des benzols. Il en est de même, d'ailleurs, des dyspeptiques, des sujets atteints d'ulcère gastro-duodéal, des entéro-colitiques.

La tuberculose, enfin, a paru, depuis longtemps, particulièrement favoriser l'évolution des intoxications benzoliques. Cette sensibilité spéciale des tuberculeux se retrouve en dehors de toute tendance évolutive, dans les bacillooses scléreuses, frustes. Elle ne semble donc pas seulement en rapport avec l'altération de l'état général, mais paraît surtout liée à la maladie tuberculeuse elle-même.

Ces facteurs de prédisposition, s'ils sont évidents dans plusieurs observations, n'en sont pas moins demeurés mystérieux. A priori, on ne conçoit pas bien, en effet, par quel processus, des états morbides aussi disparates, peuvent, en dehors d'un fléchissement de la résistance générale de l'organisme, provoquer une sensibilité spécifique pour les benzols. Nous verrons, plus loin, la lumière que projette sur ces faits d'observation, la notion de carence et le lien étroit qu'elle établit entre ces diverses affections prédisposantes.

FACTEURS BIOLOGIQUES DIVERS

Le sexe. — Depuis longtemps on connaît, empiriquement, la sensibilité remarquable du sexe féminin pour les benzols. La plupart des observations d'intoxications chroniques graves, en effet, a trait à des ouvrières. Cette remarque est particulièrement caractéristique de la prédisposition du sexe féminin, si l'on songe au nombre relativement faible d'ouvrières employées dans les ateliers utilisant des

benzols, par rapport à la main-d'œuvre masculine, à peu près exclusive dans les travaux les plus dangereux. Outre la fréquence particulière des accidents graves, anémo-hémorragiques, chez les ouvrières, une étude récente du benzolisme latent vient, dans cette forme aussi de mettre en évidence la sensibilité féminine aux benzols. P. E. Weil, examinant systématiquement des sujets en bonne santé apparente, a relevé des troubles latents dans une proportion beaucoup plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Un interrogatoire serré a mis en évidence des troubles fonctionnels chez 76 % des ouvrières alors qu'on a pu en observer que chez 42 % des ouvriers. Les examens du sang, plus précis, mettent encore mieux en relief la sensibilité féminine. L'atteinte de la série rouge est particulièrement caractéristique à ce point de vue : une anémie latente a été décelée chez 82 % des ouvrières et seulement chez 33 % des ouvriers. La formule blanche présente les mêmes différences : Leucopénie dans 63 % des cas chez les femmes, dans 36 % chez les hommes. L'atteinte des polynucléaires neutrophiles est, elle aussi, beaucoup plus marquée chez les ouvrières (47 % des cas), que chez les ouvriers (15%). Ayant limité son étude au benzolisme latent et n'examinant que des sujets en bonne santé apparente, P. E. Weil n'a relevé que peu fréquemment des altérations du temps de saignement, dont les manifestations auraient été un signe d'avertissement pour l'ouvrier. Mais si le temps de saignement n'était allongé que chez 6 % des sujets examinés il ne s'agissait là que de cas féminins. Au cours d'un examen systématique, que nous rapporterons plus loin et que nous avons pratiqué chez des ouvriers au travail, en bonne santé apparente, nous avons aussi trouvé des troubles latents, prédominant dans une proportion comparable, chez les femmes.

Des facteurs endocriniens ont été invoqués pour expliquer cet état de moindre résistance de la femme à l'égard des benzols, mais ils n'ont pas été précisés et leur étude n'a pas été poussée plus avant. L'existence de ces facteurs endocriniens est possible, mais il nous semble que les soustractions sanguines physiologiques que constituent les règles, sont, à elles seules, pour la femme, un handicap sérieux à supporter une action toxique elle-même anémiant. Le sexe féminin paraît d'ailleurs constituer un terrain spécial au point de vue hématologique. Terrain chez lequel les

altérations sanguines sont particulièrement marquées, et revêtent souvent une allure propre au sexe féminin. La prédisposition féminine aux benzols se confond par là avec un autre facteur de sensibilité « le sol hémétique » que nous verrons plus loin.

La grossesse est un autre facteur classique important de prédisposition aux accidents benzoliques. La fréquence de ces accidents est alors telle, que Tara a pu écrire : « toute femme travaillant dans les benzols, présente, lorsqu'elle devient enceinte, des phénomènes pathologiques plus ou moins sévères ». Les rapports du benzolisme et de la grossesse peuvent se diviser, semble-t-il, en deux groupes.

D'une part, action favorisante de la grossesse sur l'apparition et l'évolution des accidents graves de l'intoxication benzolique. A vrai dire les observations de ce genre sont peu nombreuses. Rappelons pourtant les cas, signalés par Brindeau, d'ouvrières devenues enceintes et qui présentèrent alors une anémie grave.

D'autre part, l'action toxique des benzols influe grandement sur le cours d'une grossesse qui, en dehors de l'intoxication benzolique, aurait eu toute chance d'évoluer convenablement. Il apparaît en effet que si la grossesse favorise les accidents du benzolisme, le benzolisme, à son tour, favorise encore plus les accidents de la grossesse. Il est exceptionnel que la gestation et l'accouchement soient normaux, chez l'ouvrière qui continue son travail. Tara a observé dans tous les cas des accidents plus ou moins graves. Sans doute s'agit-il souvent d'incidents, mais on note aussi la fréquence des avortements, de l'inertie utérine, des enfants mort-nés, des hémorragies de la délivrance. Le nouveau-né, enfin, est hypotrophique, a une courbe de poids ralentie. Nous prévoyons donc l'intérêt social que présente l'éviction précoce des ateliers de benzols de toute ouvrière chez laquelle survient une grossesse.

L'Age des ouvriers retentit sur leur résistance à l'action toxique des benzols. Si l'on a remarqué une prédisposition féminine, cette fragilité est encore plus nette chez les jeunes ouvrières. Les jeunes, en effet, et particulièrement à la période pubertaire, présentent une sensibilité spéciale au toxique. Cette atteinte des jeunes ouvriers est d'autant plus caractéristique, que les manifestations de l'intoxication benzolique chronique sont considérées comme proportion-

nelles, dans une certaine mesure, à la durée du travail et devraient donc, à priori, frapper des ouvriers embauchés depuis longtemps. Cette notion de la fragilité des jeunes n'a plus guère qu'un intérêt théorique depuis l'interdiction pour eux de travailler dans les ateliers utilisant des benzols.

La prédisposition héréditaire. — Elle a été invoquée dans certains cas de sensibilité familiale. Le sujet naît alors avec une fragilité congénitale dont la nature n'a d'ailleurs pas été bien précisée. Schneider a rapporté l'observation de deux ouvriers, père et fils, qui présentèrent, le premier après 30 ans, le second après un an de travail, un syndrome anémique. Dumas a signalé le cas de deux sœurs, qui furent atteintes de manifestations benzoliques de forme purpurique. Ovary, enfin, a observé deux familles d'artisans chez lesquelles, quatre personnes dans l'une et deux dans l'autre, présentèrent des syndromes anémiques plus ou moins graves. Mais certaines de ces observations paraissent se rapporter plus à des intoxications collectives, qu'à des intoxications strictement familiales. Il semble, parfois, que ce soit le rapprochement fortuit des membres d'une même famille dans un atelier insalubre, qui soit à l'origine de ces intoxications multiples. Il n'est pas certain que les accidents ne soient pas survenus chez des ouvriers étrangers l'un à l'autre, soumis à ces mêmes conditions défavorables de travail. Nous ne voulons pas, d'ailleurs, contester le principe d'une prédisposition familiale, qui est probable, dans certains cas. L'existence de ce terrain familial est même mise en évidence, dans les observations signalées, par l'analogie des types d'intoxication réalisés chez les membres d'une même famille : forme purpurique dans les deux cas de Schneider, syndrome anémique dans les observations d'Ovary. Mais ce terrain, qu'il détermine une sensibilité particulière ou un mode de réaction spécial, commun aux proches parents, nous paraît être avant tout d'ordre vasculo-sanguin. La prédisposition familiale se rattache donc, sans doute, elle aussi, au « Sol hématique » que nous étudierons plus loin.

La prédisposition héréditaire, ancestrale, a pu aussi être invoquée, à l'origine de la sensibilité particulière aux benzols, de certaines espèces animales ou races humaines. De nombreux expérimentateurs ont attiré l'attention sur les différences de résistance et les types d'intoxication particu-

liers de certaines espèces animales de laboratoire. C'est ainsi que Müller n'a pu observer d'altérations sanguines chez certaines races de lapins. Wallbach a signalé la rareté de la leucopénie chez la poule et la souris blanche. Policard et Bernheim, expérimentant sur le rat blanc, ont souvent noté une leucocytose marquée. Laurian, enfin, a mis en relief la sensibilité particulière du lapin et du rat, par rapport au chien, qui s'est montré nettement plus résistant. Nous verrons l'intérêt des notions de carence et de faculté de synthèse des vitamines, qu'ont certaines espèces animales, pour tenter une explication de cette résistance au benzolisme, observée dans quelques cas.

D'autre part, même en pathologie humaine, Duvoir a pu parler d'une sensibilité de race. Il est en effet remarquable, qu'une forte proportion des cas d'intoxications benzoliques observés dans la région parisienne, sont survenus chez des israélites d'Europe Centrale. Si ce fait ne tient pas seulement au grand nombre de ces sujets employés dans les industries du caoutchouc, nous verrons que des facteurs sociaux, alimentaires, peuvent être invoqués à côté d'une prédisposition purement raciale, difficilement explicable.

Facteurs chimiques humoraux. — Il est possible que des modifications humorales soient à l'origine de prédispositions, dont le mécanisme est jusqu'ici méconnu. Les travaux, à ce point de vue, sont peu nombreux et peu démonstratifs. D'une façon générale la sensibilité aux actions toxiques a été attribuée par De Waele à une diminution de la réserve alcaline qui provoquerait un déséquilibre vago-sympathique, à forme d'hyperexcitabilité du pneumogastrique, lié à l'acidose. Plusieurs auteurs, italiens surtout, ont appliqué cette notion au benzolisme et étudié ses rapports avec les modifications de la réserve alcaline. D'autre part, Mayer a signalé une hypersensibilité à l'action de certains toxiques, chloroforme en particulier, chez des animaux décalcifiés. Il est intéressant de rapprocher cette observation de la constatation d'une hypocalcémie, qui, avec l'hypercholestérinémie, s'est montrée à peu près constante au cours du benzolisme expérimental. Il semblerait donc que les benzols aient une action sur le métabolisme du calcium et que toute cause d'hypocalcémie doive être à l'origine d'une prédisposition à l'intoxication benzolique. Il existe enfin une modification chimique humorale importante, que nous

avons signalée au cours de l'action toxique, c'est la diminution du taux de l'acide ascorbique dans le sang. Nous reviendrons, au cours d'un paragraphe spécial, sur l'intérêt que nous paraît présenter cette notion comme facteur de prédisposition.

CHAPITRE II

ETUDE CRITIQUE DES HYPOTHESES SUR LA NATURE DES PREDISPOSITIONS

LE SOL HÉMATIQUE

Il s'agit là d'une expression très suggestive due à P. E. Weil. Elle sert à qualifier, d'une façon générale, tout facteur, constitutionnel surtout, de prédisposition à une affection hématologique. C'est, en quelque sorte, une dystrophie du tissu sanguin, qui constitue un terrain favorable à l'évolution de syndromes hématiques, anémiques, leucémiques, agranulocytaires ou autres. Cette notion d'une débilité hématique, est utilisée pour traduire une sensibilité, par ailleurs inexplicée, à certains produits qui ont un rententissement sur la formule sanguine : or, thorium, bismuth, rayons X. Il était tout naturel de considérer un tel état de fragilité sanguine, comme pouvant favoriser le benzolisme chronique, dont les manifestations hématologiques, nous l'avons vu, sont prépondérantes. Cette hypothèse pouvait, il est vrai, satisfaire dans les cas de syndromes anémiques ou agranulocytaires ou leucopéniques. Mais les accidents benzoliques sont, pour une large part, nous y avons insisté, constitués par des symptômes hémorragiques ou purpuriques et le sol hématique, pour pouvoir être attribué au benzolisme, doit comprendre une diathèse peut être plus vasculaire que sanguine.

L'existence d'une constitution vasculo-sanguine spéciale à certains individus, créant chez eux une tendance à présenter des hémopathies, est indéniable. Elle est manifeste dans les observations familiales. Raynaud a signalé le cas d'une malade qui mourut d'un syndrome agranulocyttaire et dont la mère, une sœur et un frère, présentèrent, à plu-

sieurs reprises, des accidents hémorragiques et des anomalies sanguines révélées par des examens systématiques : anémie, leucopénie, thrombopénie et syndrome purpurique. Examinés après deux ans de traitements divers, ils conservaient encore de l'anémie, de la neutropénie et de l'hypo-plaquettose. Avant que surviennent les accidents graves, chez le sujet mort d'agranulocytose, le sol hématique s'était traduit, de même que chez le frère et la sœur, par des hémorragies diverses, nasales ou utérines, survenues à plusieurs reprises au cours des antécédents. Cette observation pourrait aussi faire conclure, dans ce cas, à une transmission du sol hématique par le sexe féminin. Les trois sujets, en effet, étaient de pères différents et n'avaient entre eux qu'un point de parenté commun constitué par la mère. D'autres auteurs, Delvoye, Leuchtenberg, Doxiadès, ont rapporté des observations analogues en faveur d'un sol hématique, qu'il s'agisse d'hémopathies familiales ou de sujets succombant à une affection sanguine après avoir présenté pendant leur vie de nombreux accidents sanguins, d'ailleurs de types différents. Dans le cas particulier du benzolisme, l'influence du sol hématique a été mise en évidence dans les observations d'intoxications familiales, que nous avons citées, de Schneider, de Dumas et d'Ovary. Nous avons signalé, en faveur du sol hématique familial, le fait que les membres d'une même famille, présentent souvent, à l'occasion des intoxications benzoliques, des manifestations sanguines du même type clinique. Mais nous voulons attirer l'attention sur l'erreur qui pourrait résulter de l'attribution systématique à une prédisposition familiale, d'intoxications survenues chez des individus d'une même famille. Avant d'arriver à cette conclusion, il convient d'éliminer des causes importantes de prédisposition collective : Mauvaise aération d'un atelier et aussi, comme nous y insisterons, habitudes défectueuses d'hygiène alimentaire, qui peuvent provoquer un état de carence chez tous les membres d'un même foyer.

La prédisposition particulière du sexe féminin aux accidents benzoliques est sans doute aussi une manifestation du sol hématique. C'est parce que le benzolisme a une symptomatologie avant tout vasculo sanguine qu'on peut observer chez la femme — qui présente une fragilité capillaire spéciale et une tendance générale aux hémopathies — cette sensibilité marquée pour les benzols. Nous avons

signalé la cause favorisante que détermine la perte de sang physiologique constituée par les règles. Mais le sol hémattique féminin est aussi mis en évidence, par la fréquence et la gravité relative des affections sanguines chez la femme, qui a, par exemple, une tendance plus marquée que l'homme à présenter, dans les mêmes conditions, une anémie pernicieuse. De nombreux auteurs ont signalé la fréquence des accidents sanguins de l'arsénothérapie chez la femme, le fait aussi, que les anémies botriocéphaliques graves, de type pernicieux, ne se retrouvent guère que chez elle. La différence entre les sols hémattiques masculins et féminins a été mise en évidence au cours de l'enquête de P. E. Weil sur le benzolisme latent, par la forme des symptômes propres à chaque sexe. L'anémie, la leucopénie neutropénique se sont montrées plus fréquentes chez la femme, chez qui on retrouvait surtout, de façon prédominante, un allongement du temps de saignement et une fragilité capillaire. Les troubles particuliers à l'homme étaient, au contraire, caractérisés par une augmentation des éosinophiles et surtout un allongement du temps de coagulation. Les troubles de la crase sanguine dans l'intoxication benzolique paraissent donc être de type hémogénique chez la femme et de type hémophilique chez l'homme.

Quant à l'étiologie même de ce sol hémattique, elle est restée jusqu'ici imprécise, et qualifier de « sols hémattiques » les cas de prédisposition aux benzols, c'était, en fait, masquer, par un terme commode, notre ignorance. Il convient d'ailleurs à ce sujet de distinguer deux cas : le sol hémattique congénital, d'abord, qui est le seul envisagé par les auteurs classiques. Ce terrain particulier, voisin de l'hémogénie, a été attribué à l'hérédosyphilis, la grande cause de dystrophies. Certains ont invoqué aussi la tuberculose, le paludisme, à l'origine de la constitution ancestrale de ce sol hémattique.

Mais, ensuite, à côté de cette prédisposition congénitale, il peut exister aussi un sol hémattique acquis. La constitution de l'individu, faite de l'héritage de dispositions ancestrales, de l'influence de la race, du sexe, est inévitablement modifiée, au cours de la vie, par la lutte constante avec le milieu, l'action du climat, l'apparition de maladies et, ce qui nous intéresse particulièrement, par une carence alimentaire. Il est certain qu'un sol hémattique acquis prédisposant au benzolisme peut être constitué par tout syn-

drôme hématologique laissant des séquelles d'ordre sanguin sous forme d'anémie, de neutropénie, de thrombopénie, ou de troubles de la crase d'ordre hémogénique. Nous connaissons l'instabilité sanguine, la sensibilité aux chocs colloïdoclasiques des hémogéniques plus ou moins latents. La même influence prédisposante au benzolisme peut être attribuée à des altérations acquises des organes hématopoïétiques, telles que le syndrome fréquent d'insuffisance hémocrasique du foie. Mais surtout, nous verrons comment une carence alimentaire vitaminique fruste, d'une grande fréquence, peut créer, dans tous les milieux, un « sol vasculo-sanguin » de prédisposition aux hémopathies toxiques dont le benzolisme est une des principales.

« L'INTOLÉRANCE »

Il s'agit là d'un terme qui, sous l'impulsion du Docteur Tzanck, jouit actuellement d'une grande faveur en pathologie professionnelle pour qualifier, dans quelques cas, l'aptitude réactionnelle excessive de certains sujets à l'égard de substances toxiques ou non. Nous allons examiner les éléments de cette notion et verrons dans quelle mesure elle est applicable aux benzols. Le terme d'intolérance, sans apporter beaucoup plus de précision, englobe les notions générales d'idiosyncrasie, d'anaphylaxie, d'allergie, d'hyperergie, de sensibilisation, de sursensibilité et s'est substitué à elles. Dans l'intolérance la substance responsable agirait comme « réactogène » et non comme toxique. D'ailleurs, dans les cas d'intolérances les plus typiques, le réactogène n'est pas un produit toxique : le lait, les œufs par exemple, sont à l'origine de phénomènes d'intolérance classiques. En pathologie professionnelle ce fait est exceptionnel. Dans ce cas, d'après Tzanck, on est, en général, en présence d'un produit toxique qui, à des doses élevées données, détermine chez tout individu des manifestations toxiques identiques et connues, mais qui, aux doses hypotoxiques, peut agir comme réactogène et provoquer des troubles spéciaux chez certains sujets intolérants. Tzanck a distingué une intolérance constitutionnelle, à laquelle il a réservé le nom d'idiosyncrasie et une intolérance acquise, qu'il a appelée plus spécialement sensibilisation. La première s'oppose à la seconde par sa stabilité, par sa spécificité pour une substance donnée, par sa résistance à la

désensibilisation. La sensibilisation par contre, peut s'accroître au cours de la vie, s'étendre à des substances de plus en plus nombreuses et qui n'ont même parfois aucune toxicité.

Nous allons rappeler les caractères de l'intolérance telle que la conçoit Tzanck, par rapport à ceux de l'intoxication, avant de voir si cette notion peut s'appliquer à certains accidents benzoliques. La distinction entre l'une et l'autre est en effet d'un grand intérêt pratique en pathologie du travail : un ouvrier qui a présenté une intoxication peut reprendre le même emploi, à condition qu'il ne conserve aucune séquelle. Au contraire en cas d'accidents dus à l'intolérance, l'ouvrier devrait être définitivement éliminé du travail responsable, sous peine de voir survenir des accidents souvent plus graves à chaque nouveau contact avec le réactogène. L'intérêt de cette distinction que nous allons faire, est donc évident pour l'avenir de l'ouvrier. Dans l'intolérance, les doses de réactogène sont infra-toxiques, les manifestations sont précoces, variables avec les individus, non proportionnelles aux quantités de réactogène et pas spécifiques de l'agent nocif. Les accidents guérissent habituellement et complètement, mais récidivent en s'aggravant lorsque le sujet est de nouveau soumis au réactogène. L'intolérance, enfin serait le fait d'une crise colloïdologique, survenant sur un terrain spécial de déséquilibre neuro-végétatif, dont l'existence peut être décelée par des tests de sensibilisation. Ces caractères opposent presque point par point, l'intolérance à l'intoxication. Celle-ci, en effet, est progressive, ses manifestations plus tardives sont proportionnelles aux doses toxiques, ses lésions spécifiques et suivies de séquelles.

Ainsi caractérisée, l'intolérance pure nous apparaît bien différente des troubles habituels du benzolisme. Les hémopathies benzoliques sont spécifiques, en général proportionnelles aux doses et à la durée du contact, dues à des lésions profondes des organes hématopoïétiques. Lorsqu'elles se produisent précocement ou avec des doses faibles, ces hémopathies sont, malgré tout, liées à des altérations des vaisseaux et de l'hématopoïèse et semblent dues à une cause de sensibilité bien différente d'une crise hémoclasique.

Mais à défaut de signes classiques hématiques habituels, quelques troubles fugaces, apparus dès le début de l'expo-

sition aux benzols, pourraient être attribués à l'intolérance. Ce sont des céphalées, des vertiges, des nausées qui cessent d'ailleurs souvent après quelque temps de travail. C'est là un fait que nous avons eu l'occasion d'observer fréquemment au cours de nos visites dans les ateliers où l'on manipule des benzols. En fait, les seules intolérances pures, typiques, ont été observées en pathologie professionnelle, dans des cas d'affections cutanées : gales du ciment, du nickel ou du sélénium. A notre connaissance, il n'a pas encore été rapporté de cas semblables chez des ouvriers qui ont l'occasion de plonger les mains dans des récipients de benzols. Ces accidents sont pourtant possibles et il n'est pas douteux qu'on puisse les décrire un jour.

A côté de cette intolérance pure, dont les manifestations paraissent relativement si rares parmi les accidents benzoliques, on a parlé d'une intolérance mixte ou « intolérance-intoxication » qui, à priori, paraîtrait au contraire fréquente au cours du benzolisme. Dans cette forme d'intolérance mixte, les troubles d'intolérance, causés par les doses minimales, seraient de même ordre que les symptômes provoqués par les doses toxiques, mais plus légers. Les tests de sensibilisation seraient souvent négatifs, la désensibilisation difficile. L'intolérance mixte laisserait enfin parfois des séquelles. La différence entre intolérance et intoxication devient alors beaucoup moins nette et se fonde sur des nuances qui nous paraissent bien artificielles. Elle se borne à la constatation du fait, qu'à doses toxiques égales le poison provoque les mêmes symptômes chez tous les sujets alors que la même substance agissant comme réactogène, ne donne des troubles, à faibles doses, que chez des sujets prédisposés.

On a pu, évidemment, être alors tenté de rattacher à cette « intolérance mixte », les cas nombreux où une prédisposition nette à l'action toxique des benzols ne pouvait être attribuée à aucun facteur connu de sensibilité. Lorsque, dans un atelier, un ouvrier présente des accidents benzoliques six mois, par exemple, après son embauchage alors que des voisins de travail, pareillement exposés, font le même ouvrage sans dommage depuis des années, il est facile de dire qu'il s'agit d'une « intolérance-intoxication », si l'on ne découvre pas immédiatement une cause évidente de prédisposition. Mais il semble que ce soit là, la solution paresseuse, qui permet de se retrancher derrière une étiquette qui, d'ailleurs, n'éclaircit guère nos connaissances

sur la nature même de la prédisposition. L'existence d'une intolérance benzolique a paru être confirmée par des études récentes de Arnoldson, sur l'action sanguine d'une dose minime et unique de benzène. Cet auteur a essayé d'apprécier la susceptibilité des individus aux benzols par une épidermo-réaction : une compresse imbibée de benzène pur est appliquée sur l'épiderme comme « réactogène », pendant vingt-quatre heures et des examens de sang sont pratiqués avant et après l'application. Cette épreuve faite sur plusieurs individus a donné dans l'ensemble les résultats suivants : diminution du nombre des globules rouges chez des sujets atteints d'anémie benzolique, augmentation dans les cas d'anémies non benzoliques. Certains ont voulu voir, dans ces faits, la preuve d'une sensibilisation de l'organisme aux benzols et la possibilité de troubles anaphylactiques lorsque le sujet est mis de nouveau en présence de l'agent sensibilisateur. Nous allons voir qu'on peut donner une autre interprétation.

La latence des hémopathies benzoliques, l'intensité et la persistance des lésions des organes sanguiformateurs, que décèlent les moyens d'investigation modernes, nous paraissent pouvoir expliquer la fragilité d'un sujet qui a présenté des troubles sanguins benzoliques, même s'il est apparemment guéri. Dans les recherches d'Arnoldson peut-être qu'une ponction sternale aurait révélé, chez ces malades, encore en traitement pour anémie benzolique, une aplasie médullaire suffisante pour expliquer la diminution des globules lors d'une action ultérieure, même cutanée, des benzols. Les rares lésions dermiques, observées au contact de la compresse de benzène, n'avaient d'ailleurs pas l'allure des réactions cutanées allergiques habituelles. Nous avons vu qu'une intoxication benzolique chronique altère la moelle osseuse, plus profondément qu'on ne croyait autrefois. Nous avons vu aussi la lenteur d'une régénération, encore incomplète lorsque l'état général s'est rétabli. Si le sujet, alors bien portant en apparence reprend son travail ou est remis au contact des benzols, ses organes hématopoïétiques ne pourront faire les frais d'une nouvelle action déglobulisante du toxique. Des accidents graves apparaissent alors de nouveau, sans qu'on puisse faire intervenir une intolérance proprement dite.

Pour conclure ce paragraphe sur l'intolérance nous ne voulons pas en contester la possibilité au cours du be-

zolisme, mais en limiter l'étendue. En considérant du domaine de l'intolérance tout fait de prédisposition notoire, pourvu qu'il survienne chez un sujet dépourvu de tare organique susceptible d'abaisser son seuil toxique, on risquerait de commettre une erreur. On conçoit qu'il puisse exister, en effet, des facteurs de prédisposition insoupçonnés ou difficiles à mettre cliniquement en évidence. Leur méconnaissance pourrait, parfois, faire conclure à une manifestation d'intolérance alors qu'il ne s'agirait que d'une simple intoxication, chez un sujet dont les éléments de prédisposition échappent. En élargissant par trop la notion d'intolérance, on risquerait de la transformer en un cadre d'attente nosologique où l'on insérerait les cas de prédispositions d'allure cryptogénétique en attendant de découvrir leur étiologie et leur pathogénie véritable. Il convient donc de bien connaître tous les facteurs de prédisposition au benzolisme, pour les éliminer avant de discuter la possibilité d'une intolérance proprement dite. Après avoir étudié le sol hématique, nous allons considérer un facteur de prédisposition très fréquent, peu classique et souvent occulte : le terrain carencé.

BENZOLISME ET CARENCE EN VITAMINE C (1)

Symptômes communs. — L'attention vien d'être attirée, récemment¹, sur les rapports qui peuvent exister entre les manifestations des intoxications benzoliques et certaines carences, en vitamine C surtout. La ressemblance entre les signes hématologiques du benzolisme et les symptômes du scorbut a, en effet, paru frappante à certains auteurs allemands, Friemann, puis Hagen, qui ont crû pouvoir établir une relation entre ces deux syndrômes.

Précisons tout de suite que les symptômes benzoliques qui peuvent évoquer l'aspect clinique des accidents scorbutiques ne sont pas les manifestations des intoxications aiguës, à symptomatologie essentiellement nerveuse, mais bien les troubles vasculo-sanguins du benzolisme chronique. Dans ce cas, en effet, comme dans les avitaminoses C, le signe le plus caractéristique est constitué par les hémorragies. Elles peuvent revêtir tous les types cliniques, survenir aux points les plus variés du corps : hémorragies

(1) Cette étude fera l'objet d'une prochaine publication dans « Hygiène et Industries »

cutanées, sous forme de piqueté punctiforme ou de larges ecchymoses, sous-cutanées provoquant des tuméfactions indurées et douloureuses, muqueuses, gingivales surtout, ou viscérales réalisant des hémoptysies, des hématoméses, des hématuries. Dans les carences en particulier, les hémorragies sont souvent musculaires, ostéo-périostiques ou articulaires, entraînant alors des symptômes spéciaux douloureux et pseudo-paralytiques.

A côté des hémorragies, le signe le plus important du scorbut est sans doute la gingivite. Mais nous avons aussi rappelé la possibilité, au cours de l'intoxication benzolique chronique grave, d'accidents de gingivo-stomatite. De nombreux auteurs ont décrit certaines formes où des ouvriers atteints d'intoxication sévère, présentèrent, au milieu d'un cortège de symptômes anémo-hémorragiques, ces gencives gonflées, décollées, saignantes, sièges de processus sphacélique, avec fétidité de l'haleine, évoquant un noma bucco-pharyngé, mais aussi la gingivite scorbutique.

Dans les cas graves de carence en vitamine C et de benzolisme, l'aspect même du sujet est comparable. Le malade, en dehors de l'habitus spécial que lui confèrent les hémorragies, est, dans les deux syndrômes, pâle, souvent œdématié, parfois fiévreux.

Les examens vasculo-sanguins, enfin, révèlent certaines anomalies du même ordre, communes au benzolisme chronique grave et au scorbut. Ce sont avant tout l'augmentation du temps de saignement, le signe du lacet positif, l'irrétractibilité du caillot, la thrombopénie et l'anémie.

Mais en dehors de ces formes graves typiques, l'étude des cas frustes, benzolisme latent et « précarence », est à l'ordre du jour. Or même au cours de ces atteintes discrètes, un examen attentif révèle des symptômes communs aux deux syndrômes. L'asthénie, en particulier, sur laquelle nous avons insisté, comme étant un signe constant et important du début de l'intoxication benzolique, est aussi un signe caractéristique d'hypovitaminose C. Demole à ce propos a rattaché certaines asthénies printanières des adolescents à une carence saisonnière.

La constatation de ces symptômes communs au benzolisme et aux carences C, évoque la probabilité d'une relation étroite entre les deux syndromes. Nous allons examiner leurs rapports et cette étude comprend deux étapes successives. D'abord, nous considérerons l'action du benzo-

lisme comme facteur d'hypovitaminose. Ensuite nous envisagerons l'action de la carence C, sur le sang et les vaisseaux, que cette hypovitaminose soit la conséquence du benzolisme, ou que, ayant une toute autre origine, elle favorise par les altérations vasculo-sanguines qu'elle provoque, l'éclosion des hémopathies benzoliques.

Le Benzolisme facteur de carence. — La notion de rapports entre le benzolisme et la carence en vitamine C, ne paraît pas avoir préoccupé, jusqu'à présent, les médecins d'usine français. L'étude du benzolisme en tant que facteur de carence semble en effet l'apanage d'auteurs étrangers, allemands surtout. C'est pourtant en France qu'en 1936, Cathala, Bolgert et Grenet publièrent une des premières observations qui peuvent être considérées comme mettant en évidence un cas d'hypovitaminose C, provoquée par l'intoxication benzolique. Il s'agissait d'un homme qui présentait un tableau clinique typique de scorbut avec stomatite, purpura, gonflement d'une genou, anémie et asthénie marquée. Le diagnostic fut d'ailleurs confirmé par la disparition rapide des troubles, à la suite d'un traitement intensif par le jus de citron. Mais les auteurs avaient bien remarqué que ces accidents d'hypovitaminose C étaient survenus chez un sujet dont l'alimentation était variée et comprenait notamment une quantité importante de légumes verts. Il fallait donc admettre, dans ce cas, un facteur extra alimentaire d'hypovitaminose. Or, la publication notait que le sujet manipulait, depuis plusieurs années, des produits benzoliques. L'observation signalait, en outre, l'existence de deux ictères successifs ayant précédé le scorbut. Il y avait donc, dans cet article, le double germe de la notion d'une hypovitaminose C due aux benzols et aussi de l'explication du mécanisme de cette action que nous verrons plus loin.

C'est en fait Meyer, qui émit le premier l'hypothèse d'une action des benzols sur le métabolisme de la vitamine C et la démontra. Ayant eu l'occasion d'observer un sujet atteint d'intoxication benzolique chronique, Meyer entreprit de faire le bilan de la vitamine C de ce malade. Il s'agissait d'un ouvrier d'une usine de distillation de goudrons, qui, depuis de nombreuses années, pénétrait fréquemment, pour les réparer, dans les réservoirs et appareils de distillation. Il avait eu à plusieurs reprises des troubles nerveux, et présentait un purpura hémorragique. Pour apprécier la teneur

en vitamine C du sujet, Meyer utilisa la méthode dite « de charge ».

Rappelons, à ce propos, que le taux de vitamine C de l'organisme est limité par un seuil d'élimination urinaire, qui apparaît lorsque le sujet est saturé. Si on administre donc à un individu des doses connues en vitamine C, deux cas peuvent se produire : ou bien le sujet est saturé et la vitamine C est immédiatement éliminée, à peu près intégralement, par les urines, ou bien l'organisme est carencé et la vitamine introduite est d'abord fixée dans les tissus pour réparer le déficit, et n'apparaît brusquement dans les urines que lorsque le sujet est saturé. On peut ainsi apprécier l'importance de la carence d'un organisme par la quantité de vitamine C nécessaire à sa saturation révélée par l'élimination urinaire des doses administrées au sujet. La courbe du taux de vitamine C de l'urine, normalement faible, figure sensiblement une horizontale pendant la charge et présente, au moment de la saturation, une brusque ascension correspondant à environ 30 % de la dose administrée.

Appliquant ces principes, Meyer, chercha à saturer l'ouvrier atteint d'intoxication benzolique qu'il observait. Pour obtenir ce résultat il dût lui administrer, pendant 6 semaines, plus de 200 mgr. d'acide ascorbique par jour, au début par voie buccale, ensuite par voie intra-veineuse. Or, habituellement, lorsqu'on administre quotidiennement 200 mgr d'acide ascorbique à un individu normal voisin de l'équilibre, il se trouve saturé en quelques jours, c'est-à-dire avec 400 ou 600 mg. d'acide ascorbique. Pour saturer le sujet qui présentait une intoxication benzolique, il avait fallu au contraire 11 gr. 5 d'acide ascorbique dont 6 gr. 3 introduits par voie intraveineuse.

L'étude de cette observation tend à faire conclure à une augmentation des besoins en vitamine C, de l'organisme intoxiqué par les benzols. Cette notion a semblé être confirmée par le fait qu'il a fallu des quantités encore importantes : 2.600 mgr., 3.175 mgr. (Hagen), pour saturer des ouvriers légèrement atteints. Meyer, enfin, a démontré l'exactitude de cette hypothèse par une étude expérimentale. Il se servit de cobayes auxquels il fit, quatre fois par semaine, une injection sous-cutanée de 0,25 cm³ de benzols. Il divisa les animaux en plusieurs groupes et donna à l'un d'eux jusqu'à 20 mgr. d'acide ascorbique par jour. Les cobayes du

premier groupe présentèrent une altération de l'état général et des troubles sanguins. Ceux des groupes qui recevaient l'acide ascorbique restèrent en bonne santé et augmentèrent même de poids. Cette expérience mettait en relief l'importance thérapeutique et prophylactique de l'acide ascorbique vis-à-vis de l'intoxication benzolique.

En Allemagne, Friemann et Hagen se sont aussi attachés à l'étude de l'action des benzols sur le métabolisme de la vitamine C. Friemann avait noté la faible teneur en vitamine C des urines des sujets manipulant des benzols et Hagen confirma ces résultats. Nous reviendrons sur la médiocre valeur du taux de l'élimination urinaire pour l'estimation de la carence de l'organisme; mais nous verrons aussi, que par un test cutané, nous avons bien observé une hypovitaminose chez les ouvriers des ateliers de benzols.

Hagen, d'ailleurs, ne limita pas son étude à l'observation de l'abaissement du taux urinaire de vitamine C, chez les sujets soumis aux benzols. Il nota, sur les animaux de laboratoire, après la chute de la courbe d'élimination urinaire qui suit l'inhalation des benzols, une réascension progressive pendant les périodes de repos, et de nouveaux abaissements lors des inhalations successives de toxique. Hagen avait observé aussi la précocité de la chute de l'élimination urinaire de la vitamine C (d'où l'intérêt prophylactique de sa recherche), par rapport aux premiers signes de l'intoxication benzolique, la leucopénie par exemple. Il avait même remarqué que, non seulement les animaux soumis aux benzols ne présentaient pas d'accidents, si on leur donnait simultanément de fortes doses de vitamine C, mais encore que si l'on administrait la vitamine après l'apparition des signes d'intoxication, on obtenait leur rétrocession rapide : amélioration de l'état général, retour des globules blancs et rouges à leur taux normal. De même, en Italie, Castrovilli fit des constatations analogues sur des chiens soumis pendant quatre mois à une intoxication benzolique chronique par inhalation. Il sépara alors les animaux en deux catégories, tout en continuant l'intoxication. Un groupe fut traité par injections hypodermiques d'acide ascorbique, l'autre servit de témoin. Chez les animaux de contrôle, ne recevant pas de vitamine, sous l'effet du toxique, le temps de saignement passa de 1'35" à 3'15", le temps de coagulation de 2'32" à 4'07", les plaquettes sanguines s'abaissèrent de 184.468 à 118.962. Au contraire, chez les ani-

maux traités par l'acide ascorbique, on observait une diminution du temps de saignement de 1'40" à 1'07", du temps de coagulation de 2'35" à 2'30" et surtout une forte augmentation des plaquettes de 214.668 à 406.259.

L'hypovitaminose C d'origine benzolique — que nous avons retrouvée, par le test de Rötter, chez les ouvriers des usines que nous avons visitées — présente un intérêt pratique thérapeutique évident, mais aussi un certain intérêt théorique. On peut considérer les signes hématiques dominants du benzolisme chronique, les hémorragies, comme la manifestation de l'hypovitaminose déclenchée par l'intoxication. A ce point de vue les principaux symptômes vasculo-sanguins du benzolisme chronique ne seraient en quelque sorte qu'un « scorbut benzolique ».

Pathogénie. — Nous diviserons cette étude pathogénique en deux étapes successives. Tout d'abord, nous essaierons de fixer le mécanisme par lequel l'intoxication benzolique peut déterminer une hypovitaminose. Nous verrons ensuite comment l'hypovitaminose installée peut reproduire les principaux signes vasculo-sanguins classiques du benzolisme chronique.

Le rapprochement de deux faits nous paraît dominer l'étude pathogénique de l'hypovitaminose benzolique. C'est d'une part, la constatation de lésions viscérales, notamment du foie et des surrénales et sur lesquelles nous avons tenu à insister au début de ce travail. C'est, d'autre part, la forte teneur en vitamine C de ces deux mêmes organes, foie et surrénales, dont la richesse par rapport aux autres appareils est évidente, lors de l'étude de la répartition dans l'organisme de la vitamine. D'après Giroud, en effet, la cortico-surrénale vient immédiatement après l'hypophyse et contient 140 mmg. d'acide ascorbique pour 100 gr., le foie 19 mmg. pour 100 gr. alors que le sang n'en renferme que 1 mmg. pour 100 gr. Rappelons, d'ailleurs, que c'est de la surrénale que Szent-Györgyi isola la vitamine C en 1928. Ainsi donc les deux organes qui présentent des altérations particulièrement marquées au cours du benzolisme chronique, sont aussi précisément ceux qui paraissent jouer un rôle plus spécial dans le métabolisme de la vitamine C. Il est alors logique de penser qu'une altération des fonctions hépatiques ou surrénales doive entraîner un trouble de l'assimilation de la vitamine C. L'observation de Cathala, Bolgert et Grenet vient confirmer cette hypo-

thèse. Le sujet avait eu deux ictères avant de présenter des accidents scorbutiques, sans avoir pourtant une alimentation particulièrement carencée.

Quant au mécanisme intime par lequel les troubles fonctionnels hépatiques ou surrénaux pourraient déterminer dans l'organisme l'abaissement du taux de vitamine C, son explication est délicate. On ne peut invoquer seulement l'incapacité, pour les organes de réserve de vitamine C, dont le foie est le principal, de fixer et de retenir en charge la vitamine. Elle est, en effet, diminuée dans les urines elles-mêmes, où on devrait la retrouver s'il ne s'agissait que d'un trouble de fixation. L'augmentation, au cours de l'intoxication phosphorée expérimentale, du taux de l'acide ascorbique du foie, qu'ont constatée Lœper, Cottet et Lesure, est possible aussi lors de l'intoxication benzolique. Cette accumulation d'acide ascorbique, résultant d'une mauvaise utilisation, ou réalisant un moyen de défense du foie, soustrait à l'économie une certaine quantité de vitamine C et détermine des accidents généraux de carence. Mais, en réalité, c'est là un facteur accessoire. Il faut supposer qu'au sein même de la cellule hépatique ou surrénale altérée, une étape du métabolisme de la vitamine C ne peut se produire. A ce propos, il convient de rappeler l'action du glutathion, qui servirait à réduire l'acide ascorbutique oxydé au cours des phénomènes vitaux. Or Lœper, Cottet et Lesure ont montré une diminution de glutathion du foie dans l'intoxication phosphorée expérimentale. L'action hépatotoxique du benzolisme chronique a vraisemblablement les mêmes effets et l'on peut émettre l'hypothèse d'un trouble des processus d'oxydo-réduction dans la genèse de cette hypovitaminose C.

Après avoir considéré comment le benzolisme chronique peut déterminer une hypovitaminose, il serait logique d'étudier maintenant comment l'hypovitaminose installée va provoquer les signes vasculo-sanguins que nous avons signalés. Mais il nous paraît plus intéressant encore d'étudier la pathogénie des accidents d'une carence plus discrète et du point de vue strictement étiologique. Nous envisagerons alors l'hypovitaminose, sans préjuger de son origine et déterminant des altérations vasculaires et sanguines qui créent un terrain favorable aux manifestations classiques de l'intoxication benzolique. Ce « sol hématique », que nous allons examiner, peut rester longtemps latent et ne s'exté-

rioriser qu'à l'occasion d'une aggravation de la carence par le benzolisme qui agit comme facteur de révélation.

Le terrain constitué par l'hypovitaminose C latente est dominé par les altérations vasculaires, qui seront à leur maximum dans la carence déclarée et provoqueront avec le retard de coagulation, les hémorragies. Cette action vasculo-sanguine de la vitamine C a été démontrée par l'expérimentation et par les heureux résultats des traitements empiriques d'affections hémorragiques. Indépendamment du scorbut où l'action de la vitamine C est spécifique, cette thérapeutique a en effet été étendue à de nombreuses hémopathies où la carence n'est plus évidente. Citons les premiers essais faits dans ce sens par Böger et Schröder, en 1934, sur un cas de purpura de Henoch, puis par Lunedei et Giannoni, dans l'hémogénie. L'action antihémorragique de la vitamine C a encore été démontrée dans les ménorragies de la ménopause, par Junghans, ou de la jeune fille par Vogt; dans l'hémophilie (Böger); dans la thrombopénie essentielle (Vogt); dans les hémorragies du post-partum (Klingspohr), gastro-intestinales, du vitré; dans certaines hémorragies tuberculeuses (Policard) et dans les hématuries (Koranyi).

La notion de l'action anti-hémorragique de la vitamine C ainsi acquise, nous allons voir sur quels facteurs d'hémorragie, l'hypovitaminose agit. Nous verrons par là, la pathogénie de ces accidents, mais aussi les éléments du terrain hématique créé par la carence :

a) *Les altérations vasculaires* paraissent être la traduction la plus constante de l'hypovitaminose C. Rappelons que les vaisseaux, surtout de faible calibre, artérioles et plus encore capillaires, sont, à l'état normal, très riches en acide ascorbique. Il est donc logique de penser qu'une carence en vitamine C de l'organisme, puisse provoquer une diminution du taux ascorbique des parois vasculaires et y déterminer des troubles. A la suite de ses études anatomopathologiques sur le scorbut expérimental, Findlay avait conclu que la lésion essentielle en était l'altération grave des capillaires. La fragilité capillaire est à ce point caractéristique de l'hypovitaminose C, que certains auteurs ont voulu faire du signe du lacet, un test de carence. Nous reviendrons sur cette conception, qui est sans doute excessive. Mais il est certain que l'administration de vitamine C, chez des sujets en état de précarence, diminue la perméa-

bilité anormale des capillaires sanguins. Ce fait a été démontré expérimentalement par Göthlin, Dalldorf et Russel. Lorsque la vitamine C vient à manquer, les « constantes du milieu intérieur subissent des modifications profondes, qui, troublant la nutrition de l'endothélium des capillaires, aboutissent à leur dégénérescence » (Babonneix). La nature intime de ces altérations vasculaires est d'ailleurs mal précisée. Findlay avait noté, chez les cobayes soumis à un régime scorbutigène, des dégénérescences des cellules de l'endothélium des veinules et des capillaires. Ces cellules étaient augmentées de volume, granuleuses, souvent chargées de globules graisseux. Certains auteurs (Lunedei et Giannoni) ont signalé la diminution du spasme des capillaires sous l'effet de la carence C. D'autres, admettent que la vitamine C maintient normalement un équilibre physique entre les éléments des parois capillaires, cellules endothéliales et substance plasmatique, qui forment la paroi de l'endothélium. Quel que soit le mécanisme de cette dégénérescence, l'endothélium, gonflé, dont la substance intercellulaire est altérée, détermine d'une part un ralentissement du courant sanguin et n'est plus capable, d'autre part, de retenir les éléments du sang. D'où la coexistence, au sein des organes, d'un état congestif et d'hémorragies interstitielles.

Cette action trophique sur les parois des capillaires et des veines, n'est d'ailleurs pas due à l'acide ascorbique seul. La résistance à l'acide ascorbique pur, de certaines hémorragies qui cédaient à l'action de jus de citron avait fait prévoir à Szent-Györgyi l'action d'un autre facteur de trophicité capillaire. C'est la vitamine P, qui limiterait la perméabilité de l'endothélium, en relation étroite avec l'acide ascorbique, ces deux facteurs se complétant réciproquement et ne pouvant agir l'un sans l'autre. La vitamine P est un glucoside flavonique, de formule chimique voisine de l'hespéridine. Elle existe dans la citrine du jus et surtout de l'écorce de certains fruits et légumes (citron, orange, paprika). A côté de ce facteur P certains auteurs ont voulu isoler une substance E réglant la diapédèse des hématies. Une telle systématisation, peut-être excessive, n'a pas encore d'appui rigoureux.

b) *Les troubles de la coagulation*, avec les altérations vasculaires, paraissent constituer la base du terrain déterminé par l'hypovitaminose C. L'administration de vita-

mine C réduit en effet, de façon constante, l'augmentation du temps de coagulation. Rappelons, parmi les nombreuses observations aboutissant à cette conclusion, celle de Böger et Schröder particulièrement démonstrative où, au cours d'une hémophilie, le temps de coagulation a été ramené de 6 heures à 20 minutes. Le mécanisme de cette action sur la coagulation est, lui aussi, encore imprécis. Rappelons à ce propos l'augmentation des albumines du sang, et du rapport sérine-globuline, sous l'influence de la vitamine C. Pour Böger, il s'agirait d'une action réductrice de l'acide ascorbique sur la thrombine. Pour d'autres, la vitamine C agirait sur le trombogène, dans les mêmes conditions que la trombelkinase. De toutes façons, de même que pour le maintien de l'intégrité des endothéliums capillaires nous avons admis la nécessité de l'adjonction à l'acide ascorbique d'un facteur P, de même, l'action sur la coagulation implique l'intervention d'un facteur spécial, la vitamine K. Cette substance, qui semble agir comme co-ferment de la prothrombine, est liposoluble, thermo-stable et se trouve dans certaines graines (chênevis) et particulièrement dans le foie de porc.

c) *Le temps de saignement* ne présente pas les mêmes modifications que le temps de coagulation, sous l'influence de la vitamine C. Alors que le second est toujours diminué par les injections d'acide ascorbique, le premier, pour certains auteurs, resterait invariable. L'amélioration des syndrômes hémogéniques ne serait alors pas due à l'action de la vitamine. Pourtant Lambin et Van Hecke, recherchant expérimentalement le temps de saignement par la méthode de Roskam, avant et après injection de 50 mmg. d'acide ascorbique, observèrent qu'après l'injection le nombre des temps de saignement inférieurs à 1' était passé de 12 à 30, les temps supérieurs à 2' 30" étaient tombés de 17 à 7. Il est vrai que cette expérience perd de sa valeur démonstrative du fait que l'animal utilisé, le lapin, n'est pas carenable. Mais, si le lapin ne peut faire d'avitaminose C, les modifications du temps de saignement provoquées par une surcharge, n'en sont pas moins intéressantes pour cela. Par ailleurs, Gentile a constaté que l'allongement du temps de saignement provoqué par une certaine substance, « Novirudina », était moins marqué chez les animaux traités par l'acide ascorbique.

d) *La thrombopénie* donne lieu aux mêmes discussions

que l'allongement du temps de saignement. Beaucoup d'auteurs considèrent que ces troubles ne sont pas du domaine de la carence C et que la thérapeutique par l'acide ascorbique ne les améliore pas. C'est l'opinion, classique, de Böger et Schröder, de P. E. Weil, de Lunedei et Giannoni. Cette théorie est fondée sur le fait que, dans les hémorragies survenant au cours des thrombopénies, l'administration d'acide ascorbique arrête les accidents hémorragiques alors que l'hypoplaquettose subsiste. Pourtant Castrovilli, dans une expérience que nous avons déjà signalée, avait observé une amélioration nette de la thrombopénie, sous l'effet de la vitaminothérapie qui maintenait, par ailleurs, les plaquettes à un taux normal malgré l'inhalation simultanée de benzols. Dans le groupe d'animaux soumis à l'intoxication benzolique seule, le nombre des plaquettes pendant l'expérience avait diminué de 184.468 à 118.962. Au contraire, pendant le même temps, dans un autre groupe d'animaux soumis à la même intoxication, mais traités parallèlement par l'acide ascorbique, les plaquettes passaient de 214.668 à 406.259. Il semble donc bien que l'on puisse attribuer à la vitamine C une certaine action sur le développement et la maturation des plaquettes.

e) *L'hématopoïèse*, en général, semble d'ailleurs stimulée par la vitaminothérapie C. L'action antianémique a été signalée par Vogt, par Mohsen Charif Emami, qui a observé une réaction érythrocytaire consécutive à l'administration d'acide ascorbique à des chats anémiés par la saponine. Hagen, étudiant des animaux intoxiqués par les benzols, a noté un retour à la normale du taux des globules rouges sous l'effet de la vitamine C qui, rapidement, améliorait parallèlement la neutropénie benzolique. Le maintien de l'intégrité de la moelle osseuse paraît donc exiger une teneur normale de l'organisme en vitamine C.

Hypovitaminose C et prédispositions classiques au benzolisme. — L'hypovitaminose C en déterminant, de façon certaine, de la fragilité vasculaire, une altération de la coagulation, ayant en outre une action probable sur le développement et la maturation des éléments sanguins : érythrocytes, leucocytes, plaquettes, crée donc, de toute évidence, un terrain où l'action pathogène analogue des benzols, trouvera la tâche en partie faite. Nous verrons la très grande fréquence des formes frustes de carence, et par

conséquent des cas insoupçonnés de débilité vasculo-sanguine. Nous allons voir aussi comment la notion d'hypovitaminose C éclaire d'un jour nouveau, un certain nombre de prédispositions notoires au benzolisme, demeurées jusque là assez mystérieuses.

Le « sol hématique » (qui à propos du benzolisme est plutôt, à vrai dire, vasculo-hématique) paraît être la grande cause de prédisposition aux hémopathies benzoliques. Mais la nature même de cette sensibilité échappait le plus souvent. Or nous venons de voir quel sol hématique parfait provoque la carence C. Il existe évidemment d'autres causes certaines de débilité hématique. Nous avons signalé les facteurs congénitaux, mais ils sont relativement rares par rapport aux dystrophies vasculo-sanguines acquises, au premier rang desquelles nous voyons l'hypovitaminose C. Par l'intermédiaire de cette carence, divers facteurs, de climats, de maladies, vont déterminer la fragilité vasculo-sanguine du sol hématique acquis. Lorsqu'un ouvrier, donc, présente une hémopathie benzolique quelques mois après son embauchage, dans un atelier où d'autres ouvriers restent en bonne santé, s'il a dans ses antécédents quelques épisodes anémiques, des gingivorragies, ne pas clore l'examen par l'épithète commode, mais qui n'apprend rien, de sol hématique et rechercher plutôt une carence C occulte.

Le sexe féminin est, nous l'avons vu, particulièrement sensible aux hémopathies benzoliques. Nous avons rattaché d'ailleurs, pratiquement, cette fragilité à un terrain autant vasculo-sanguin qu'endocrinien, accordant une importance aux règles et à la prédisposition générale féminine à certaines hémopathies, anémies surtout. Il est possible que ce terrain, dont l'étiologie n'est évidemment pas entièrement une carence, soit pourtant corrigé par la vitaminothérapie C.

D'autres facteurs de prédisposition au benzolisme, demeurés inexplicables, prennent une signification particulière, lorsqu'on découvre qu'ils sont aussi facteurs d'hypovitaminose C. Il en est ainsi de divers états physiologiques tels que la gravidité, la puberté, qui augmentent les besoins en vitamine C et dont nous avons vu le rôle dans le déclenchement des hémopathies benzoliques. Certaines prédispositions « familiales » à l'intoxication paraissent souvent la conséquence d'une mauvaise hygiène alimentaire commune aux membres d'une même table, plutôt que le fait

d'une parenté véritable. L'insuffisance en vitamine est habituelle dans le régime moyen de l'ouvrier, même nourri chez lui. Cette carence exogène est encore plus nette chez certains ouvriers vivant seuls et préparant eux-mêmes, rapidement, une nourriture uniforme. Un examen attentif des observations d'hémopathies benzoliques, met en relief la fréquence, pour le moins curieuse à noter, des cas survenus chez des individus célibataires, faisant eux-mêmes leur cuisine et vraisemblablement carencés. Dans le même ordre d'idées, des coutumes alimentaires defectueuses, sont peut-être à l'origine de la sensibilité au benzolisme de certains groupements ethniques, que Duvoir a observée entre autres, chez les Israélites d'Europe Centrale.

Cette carence alimentaire exogène est à peu près constante, à l'état fruste, dans la nutrition actuelle, troublée par un apport énorme d'aliments énergétiques, protides ou graisses, alors qu'un équilibre alimentaire serait nécessaire à l'utilisation des vitamines, d'ailleurs absorbées en trop faible quantité. Jezler et Kapp ont montré qu'un régime riche en protéines ou en graisses provoque l'élimination rapide de l'acide ascorbique par les urines. D'après Hopkins, les glucides favoriseraient au contraire l'accumulation de vitamine C dans les organes. Mais à ce facteur exogène peuvent s'ajouter des carences endogènes, liées à divers états morbides qui déterminent, soit une augmentation des besoins en vitamine C, soit un défaut de leur assimilation, expliquant par là la prédisposition au benzolisme observée au cours de ces états. L'alcoolisme, dont nous avons signalé l'importance comme facteur de sensibilité aux intoxications benzoliques, est aussi un facteur de carence C par les lésions hépatiques qu'il détermine et nous avons vu le rôle du foie dans le métabolisme de la vitamine C. De même, les affections du tube digestif, l'achlorhydrie gastrique, les fermentations intestinales, les diarrhées alcalines en détruisant la vitamine C, les entéro-colites, en altérant les muqueuses par lesquelles la vitamine est absorbée, sont à l'origine d'une carence, exagérée encore par la sévérité de certains régimes. L'hypovitaminose installée peut d'ailleurs, à son tour, provoquer des altérations de l'appareil digestif qui aggravent elles-mêmes la carence. Il y a là un cercle vicieux qu'on retrouve dans certains états endocriniens : la carence C semble provoquer de l'hyperthyroïdie qui, elle-même, est facteur d'hypovitaminose. C'est peut-être l'expli-

cation de la fréquence du basedowisme fruste, observé par quelques auteurs chez les jeunes ouvrières manipulant des benzols. L'action de la vitamine C sur la thyroïde ne serait d'ailleurs pas directe mais s'exercerait par l'intermédiaire du glycogène hépatique, diminué au cours de la carence C et en rapport avec les manifestations hyperthyroïdiennes. La tuberculose, enfin, que nous avons si souvent retrouvée chez les ouvriers atteints d'intoxication benzolique, est elle-même, sous toutes ses formes, un facteur d'hypovitaminose (Heise), d'où la fréquence des hémopathies benzoliques chez les ouvriers tuberculeux.

La notion de l'importance de la carence C comme facteur de prédisposition aux hémopathies benzoliques, réduit considérablement le cadre de l'intolérance aux benzols, dans lequel pratiquement on tendait à incorporer tous les cas de prédisposition dont la cause n'était pas évidente. De plus, l'expérimentation nous montre que lorsqu'un animal a présenté des accidents scorbutiques, la vitaminothérapie amène assez rapidement une amélioration des symptômes, mais est beaucoup plus longue à rétablir le taux normal de vitamine C qui, dans un cas, a demandé plus de trois mois pour être atteint (Mouriquand, Michel et Bernheim). Si un ouvrier carencé ayant présenté des accidents benzoliques, reprend donc son travail trop précocement, à la suite d'une guérison apparente, de nouveaux accidents pourront rapidement survenir, peut-être liés à une persistance de la carence plus qu'à une intolérance véritable.

Quant à la résistance en apparence inexplicable de certains sujets à l'égard de l'action toxique des benzols, on ne peut s'empêcher de la rapprocher de l'avitmino-résistance constatée expérimentalement par Mouriquand. Rappelons à ce propos l'avitmino-résistance congénitale d'un grand nombre de races animales, qui ont la faculté de synthétiser la vitamine C, comparable chez eux à une hormone. L'homme, tout comme certains animaux, le cobaye, le singe, ne peut effectuer cette synthèse et doit emprunter au monde extérieur la vitamine C nécessaire au fonctionnement de son organisme. Or, dans les races carençables, Mouriquand a signalé l'impossibilité de faire apparaître chez certains sujets, par un régime approprié, les manifestations scorbutiques. Tout se passe comme si ces individus pouvaient synthétiser la vitamine C à partir de principes alimentaires n'en contenant pas. Le même fait existe peut-être en bio-

logie humaine et expliquerait alors la résistance exceptionnelle de certains sujets, au benzolisme.

Pour conclure ce chapitre des rapports du benzolisme et de l'hypovitaminose C, disons que cette question se présente sous un double aspect. Tout d'abord, considérant la similitude des signes de l'intoxication benzolique chronique et de l'avitaminose C, et surtout ayant observé que les benzols agissaient comme facteur de carence, certains auteurs ont voulu faire du benzolisme une avitaminose toxique, un scorbut benzolique. En réalité l'hypovitaminose déclenchée par l'intoxication benzolique n'explique pas tous les symptômes, nerveux en particulier, que l'on observe. La gingivite du scorbut, de plus, avec la chute des dents, la nécrose du maxillaire qu'elle entraîne, est différente de la stomatite superficielle que l'on observe au cours de certains syndrômes agranulocytaires benzoliques. La constatation de l'action de la vitamine C sur les vaisseaux, sur la coagulation et même sur l'hématopoïèse est pourtant intéressante pour éclairer la pathogénie des accidents benzoliques. Il semble que les benzols agissent directement sur le système nerveux et même sur les organes hématopoïétiques, mais qu'en agissant sur le foie, les capsules surrénales, ils déterminent secondairement une hypovitaminose C responsable, pour une certaine part, des accidents vasculo-sanguins.

L'autre aspect des rapports du benzolisme et de l'hypovitaminose C est d'un intérêt plus pratique. Le benzolisme reproduisant en grand les troubles vasculo-sanguins latents dans les précarences, celles-ci, quelle que soit leur origine endogène ou exogène, constituent un terrain particulièrement favorable à l'éclosion des accidents benzoliques.

CHAPITRE III

APPLICATIONS DES ETUDES PRECEDENTES A LA PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE DU BENZOLISME PROFESSIONNEL

Nous citerons simplement quelques mesures classiques . port de masques protecteurs contre les vapeurs, gants ou revêtements de vaseline empêchant la pénétration par les ulcérations de la peau. Nous n'insistons pas sur ces petits moyens, non pas qu'ils soient inefficaces, mais parce qu'ils sont bien connus et que, surtout, les ouvriers les acceptent difficilement. Par nature, l'ouvrier français est insouciant, il ne se soumet que difficilement à une réglementation qui complique un peu sa besogne, pour prévenir un danger qui lui semble illusoire et duquel il considère avec un peu de gloriole qu'il n'a, lui, rien à craindre.

Il faut donc , en général, organiser la prophylaxie sans l'ouvrier, sinon malgré lui. Venant compléter les mesures collectives, les éléments essentiels de la prophylaxie individuelle seront le dépistage des prédispositions aux hémopathies benzoliques et la recherche du benzolisme latent. Comme les dispositions de prophylaxie générale ces opérations nécessitent l'existence d'un médecin d'usine spécialisé dans les questions d'hygiène industrielle. C'est lui qui pratiquera, à l'embauchage, une sélection des ouvriers, orientera les sujets acceptés vers les divers services de l'entreprise suivant leurs possibilités physiques, et fera ensuite les examens périodiques pour dépister les fléchissements de résistance et déceler le benzolisme latent.

DÉPISTAGE DES PRÉDISPOSITIONS AU BENZOLISME

Il est absolument nécessaire, dès l'embauchage, de sélectionner les ouvriers et de dépister ceux qui présentent une prédisposition au benzolisme pour les éloigner des ateliers où l'on manipule le toxique. Pour ces sujets hypersensibles, en effet, les doses toxiques sont encore inférieures aux taux de vapeurs que laisse subsister dans l'atmosphère la plupart des dispositifs d'aération actuellement en service. Pour provoquer chez eux des hémopathies graves, il suffit de traces de vapeurs, pratiquement difficiles à supprimer et qui n'entraînent pas de troubles sérieux chez des sujets normaux.

Mais, en réalité, il faut bien reconnaître que jusqu'à présent, dans l'ignorance où l'on était de la nature même de la prédisposition au benzolisme, le dépistage des sujets sensibles était assez aveugle et surtout manquait de moyens objectifs de diagnostic. La sélection consistait pratiquement à éliminer les sujets atteints d'altérations fonctionnelles plus ou moins graves, dans la mesure où elles étaient décelables par l'examen clinique : tuberculeux, hépatiques, cardiaques, néphritiques chroniques, alcooliques, obèses, névropathes, artérioscléreux, paludéens. Cette sélection, à vrai dire, n'est pas spécifique du benzolisme et si elle permet d'éliminer des sujets sensibles à toute action toxique, elle n'élimine pas tous les cas de sensibilité occulte aux benzols. En tenant compte de prédispositions plus spéciales au benzolisme, il faudrait éliminer des ateliers dangereux, les femmes, surtout enceintes, les jeunes sujets et les ouvriers qui ont déjà présenté, tout au moins récemment, des accidents d'intoxication benzolique. Il serait utile, enfin, de pratiquer, au cours de cette sélection, un examen vasculo-sanguin complet, qui, mieux que tout, peut révéler un terrain plus spécialement favorable au benzolisme. Devraient alors être mis à part, les ouvriers présentant : une tendance à l'anémie ou à la neutropénie, des troubles de la crase sanguine, des pétéchies dicrètes, des hémorragies diverses (épitaxis, gingivorragies, métrorragies) un signe du lacet positif, d'une façon générale, des manifestations hémogéniques. L'éviction de ces sujets des ateliers de benzols, ne doit pas être considérée comme une mesure injuste de coercition. Une telle sélection à l'embauchage permettra d'orienter cette catégorie d'ouvriers, svi-

vant leurs capacités, vers un travail de bureau ou de manutention où ils pourront gagner normalement leur vie, alors que, dirigés vers un atelier de solvants, ils auraient encouru un risque énorme. Nous touchons là, d'ailleurs, un point d'organisation sociale important. Cet ouvrier particulièrement fragile devrait pouvoir être adressé, avec indication de ses possibilités physiques et techniques, à un autre établissement, s'il n'existait d'emploi vacant correspondant à ses aptitudes, dans l'usine où il s'est présenté. D'où la nécessité de rapports entre les chefs du personnel des diverses entreprises ou d'un office central de renseignements sur les emplois libres et leurs caractéristiques.

La notion d'une carence en vitamine C comme facteur essentiel de prédisposition aux hémopathies benzoliques, apporte à la sélection des ouvriers à l'embauchage, jusque là, quelque peu aveugle, une base précise sur laquelle peut s'appuyer le médecin d'usine. Nous avons vu comment cette carence est à l'origine de prédispositions occultes dont la cause échappait, et des prédispositions classiques : altération des fonctions hépatiques, gastro-entérites, diabète, tuberculose, jeune âge, dont le mécanisme était méconnu. Il est donc inutile d'insister sur l'intérêt que présenterait le dépistage des hypovitaminoses C. Mais il est évident, aussi, que pour être possible à l'usine, ce dépistage doit être basé sur une technique essentiellement pratique. La visite d'embauchage, en particulier, doit être rapide. On pourrait déjà reprocher à l'examen de la formule sanguine d'être un peu long, de nécessiter un appareillage relativement important et un personnel spécialisé. Il faut donc que le médecin d'usine ait à sa disposition un test rapide, simple pour le dépistage de l'hypovitaminose C. Nous allons voir les diverses méthodes d'évaluation de la carence et nous nous arrêterons au test cutané au dichlorophénol-indophénol, qui nous paraît parfaitement applicable à l'usine.

Diagnostic des hypovitaminoses C à l'usine

1° *Recherche de l'ascorburie.* Il ne peut être question évidemment, au cours d'une visite d'embauchage, ou d'examen systématiques, d'employer une méthode de laboratoire précise, mais complexe, pour doser l'acide ascorbique des urines. Il existe, en fait, une technique simple qui permet d'évaluer avec une approximation suffisante, le taux d'acide ascorbique de l'urine. Elle utilise le pouvoir réducteur de l'acide ascorbique mis en évidence par un réactif coloré

oxydant : le dichlorophénol-indophénol. Dans le commerce, on trouve des comprimés de ce produit, dont un comprimé correspond à 1 mg. d'acide ascorbique. Il est alors rapide et facile, avec une solution préparée à l'aide de ces tablettes, de rechercher l'acide ascorbique dans un échantillon d'urines. De nombreux auteurs ont montré l'influence du taux de l'acide ascorbique alimentaire sur l'ascorburie qui, d'après Harris et Ray, refléterait le degré de saturation de l'organisme en vitamine C. L'élimination correspondant à un état d'équilibre de l'individu, serait de 30 à 40 mmg. par jour, pour l'adulte (Drigalski). D'après les travaux d'Abbasy, Harris, Ray, une excrétion inférieure à 10 mmg. par jour indiquerait une carence en vitamine C; à partir de 15 mmg. on pourrait considérer l'élimination comme normale, mais la valeur de l'ascorburie correspondant à l'état de saturation de l'organisme, est encore l'objet de discussions. A partir de la saturation, la teneur des urines en acide ascorbique varie d'ailleurs avec l'alimentation puisque la vitamine C est une substance qui possède un seuil d'élimination urinaire, lorsqu'elle a atteint un certain taux dans l'organisme. Une pareille méthode de dosage de l'acide ascorbique urinaire serait séduisante pour le médecin d'usine en vue de dépister les carences en vitamine C. Elle est rapide, simple, ne met en œuvre qu'une burette et quelques bechers.

Mais, à vrai dire, le taux urinaire de l'acide ascorbique ne peut être considéré aujourd'hui comme le reflet exact de la teneur de l'organisme en vitamine C. D'ailleurs la spécificité même des réactions de dosage de l'acide ascorbique urinaire a été contestée (Gabbe, Widenbauer) et la méthode de dosage avant et après oxydation de l'acide ascorbique, proposée par Hamel et utilisant le bleu de méthylène, est trop compliquée pour le cas qui nous occupe. Mais surtout, de nombreux auteurs (Von Euler et Malmberg, Chuc) ont insisté sur les écarts individuels que présente l'ascorburie, de 20 à 150 mmg. par 24 heures, chez des sujets normaux. Il existe donc un seuil urinaire de la vitamine C variable avec les individus. De plus, divers états morbides et particulièrement les altérations de la fonction rénale, retentissent sur l'excrétion de l'acide ascorbique. Pinotti a montré, chez l'animal, que les néphrites expérimentales supprimaient pratiquement le filtre rénal et abaissaient à zéro le seuil d'élimination urinaire. Les sujets azo-

témiques, au contraire, retiennent davantage d'acide ascorbique et le seuil est élevé chez eux, si même l'élimination urinaire n'est pas complètement empêchée (Wright et Mac Lenother). Peut-être d'ailleurs, y a-t-il un phénomène analogue dans l'intoxication benzolique chronique, où le taux de l'acide ascorbique urinaire est diminué. Enfin de nombreux auteurs (Hawley, Uzan, Vauthey) ont attiré l'attention sur l'augmentation de la rétention ascorbique sous l'effet de l'alcalinisation provoquée, par exemple, par certaines eaux thermales. Non seulement, donc, le seuil d'élimination urinaire de l'acide ascorbique est variable d'un individu à l'autre, mais, sous diverses influences physiologiques et pathologiques, il peut varier dans le temps, chez un même sujet. Ainsi, malgré les avantages qu'il présenterait, le dosage de l'acide ascorbique urinaire ne peut donc pas être utilisé pour dépister les carences en vitamine C. D'ailleurs, on peut appliquer ici un principe général de physiopathologie : ce qu'il importe de considérer dans un métabolisme, c'est beaucoup plus ce que l'organisme retient que ce qu'il élimine (Uzan).

2° *Recherche de l'ascorbémie*. C'est Van Eckelen et ses collaborateurs qui ont observé la présence de l'acide ascorbique dans le sang et ses variations suivant l'ingestion de vitamine C. Le taux à l'état normal, comme à l'état de carence, donne lieu à de nombreuses discussions. Chez l'individu en équilibre, il semble que la teneur du sérum en acide ascorbique soit aux environs de 1 mmg. pour 100 cc. Un taux inférieur à 0,50 mmg. pour 100 cc. serait l'indice certain, pour Ingalls, d'une carence en vitamine C. Ces notions sont sans doute d'un grand intérêt théorique, mais elles ne permettent pratiquement pas, surtout en raison de la complexité des méthodes de dosage, de faire le dépistage rapide des carences C au cours d'une visite de triage à l'usine. D'ailleurs il convient de rappeler, avec Uzan, que le taux de l'acide ascorbique du sang n'est pas toujours le témoin rigoureux de la teneur des organes en vitamine C. Ceux-ci peuvent se décharger pour maintenir constant le taux sanguin et l'on peut observer des cas de carence tissulaire alors que l'ascorbémie est normale.

3° *La méthode de charge*. Elle paraît spécifique et permettrait de dépister avec certitude une carence en vitamine C. Elle est basée sur le fait qu'un organisme carencé fixe toute la vitamine C qu'on lui administre, sans que le

taux d'élimination urinaire soit pratiquement augmenté. Au contraire lorsque la saturation est obtenue, une très forte proportion (au moins 50 %) de la vitamine administrée passe immédiatement dans les urines. Nous avons déjà signalé le brusque clocher que trace alors la courbe urinaire et nous n'y insisterons pas. La méthode de charge dispose de deux techniques, une lente, l'autre rapide. Dans la première, on administre une dose quotidienne de 300 mg. d'acide ascorbique, le matin. L'apparition de l'élimination urinaire de 50 % environ de la dose quotidienne donnée, sera immédiate s'il y a saturation, ou, s'il y a déficience, se fera avec un retard d'un nombre de jours proportionnel à l'importance de la carence. L'acide ascorbique est dosé soit à l'iode, soit au réactif de Bezssonoff, soit, de préférence, à l'aide du bleu de méthylène ou du dichlorophénol-indophénol suivant la méthode de Tillmanns. Cette technique est évidemment beaucoup trop lente pour être utilisable dans le cas qui nous intéresse, d'une visite d'usine. Il en est de même, d'ailleurs, du test proposé par Vauthey, qui introduit la notion de l'élimination ascorbique horaire, à jeun (ascorburie de base), dont les variations sont observées pendant plusieurs jours. La seconde technique de la méthode de charge, dite rapide, conseillée par Harris et Ray, est basée sur l'étude de l'élimination urinaire, dans les heures qui suivent l'administration d'une forte dose d'acide ascorbique. Ainsi, pour considérer qu'il y a saturation, au moins 30 % d'une dose de 700 mg. doivent être éliminés dans les douze heures qui suivent l'injection. Mais cette technique « rapide », est encore trop longue pour avoir une utilisation pratique à l'usine. De plus, une critique d'importance, est l'observation de Armentano : absence de réponse urinaire, chez des sujets pourtant saturés, à la suite d'une seule forte dose d'acide ascorbique. Enfin ces méthodes n'échappent pas aux critiques faites à propos de l'ascorburie : modification de l'élimination urinaire de l'acide ascorbique sous l'effet d'états pathologiques, d'altérations rénales en particulier.

4° *Le signe du lacet.* S'appuyant sur l'observation de la diminution de la résistance des capillaires au cours du scorbut, Gorthlin a voulu faire de la positivité du signe du lacet un test de carence en vitamine C. Il utilise une manchette pneumatique, reliée à un manomètre, arrêtant la circulation veineuse sans entraver la circulation artérielle.

L'appareil est laissé en place pendant 15 minutes à une pression de 50 mm. de mercure. Le nombre des pétéchiés serait proportionnel à la fragilité vasculaire et à la carence C. D'après Gœthlin, l'état normal correspondrait à moins de 4 pétéchiés et plus de 8 seraient un indice de carence certaine. Pour l'auteur, cette méthode permettrait de déceler les hypovitaminoses les plus faibles, ce qui présenterait un gros intérêt pour nous, la grande carence étant exceptionnelle à l'usine. Gœthlin a vu diminuer la fragilité capillaire — et le nombre des pétéchiés — à la suite de l'absorption du jus d'orange. Dalldorf aboutit à des conclusions analogues en provoquant les pétéchiés par une succion.

Mais de nombreux auteurs Kurahaski, Andersen, Hawley, O'Hara, Widenbauer, Armentano, Baumann ont contesté la valeur de ce test pour le dépistage de la carence C. Green, en particulier, a signalé des variations de la résistance capillaire, suivant les individus et, chez un même sujet, suivant les examens. De plus, ces variations ne correspondent pas à celles du régime et Green a observé des tests positifs chez des enfants recevant des quantités importantes de jus d'orange, ou, au contraire, des tests négatifs avec des régimes nettement insuffisants en vitamine C. Le signe du lacet n'apparaît donc pas comme rigoureusement spécifique d'une déficience en acide ascorbique. Peut-être, d'ailleurs, que la notion récente d'un facteur P, réglant la perméabilité capillaire, pourra expliquer quelques anomalies du signe de lacet, et sera décelable par lui. Nous conservons pourtant le signe du lacet pour notre dépistage à l'usine des prédispositions au benzolisme; il est en effet simple, rapide, et nous le considérerons comme un moyen de déceler une fragilité vasculaire, sans préjuger de sa nature carencielle ou non.

5° *Le test de Rötter.* Pour doser l'acide ascorbique au laboratoire, dans les milieux organiques, urines, sang, etc., on utilise couramment le dichloro 2-6 phénol-indophénol. Cette substance est un réactif oxydant, d'un bleu intense, qui est décoloré et vire au rose lorsqu'il est réduit par un agent réducteur tel que l'acide ascorbique. Rötter, de Budapest, eut l'idée originale d'apprécier la teneur de l'organisme en acide ascorbique en opérant, en quelque sorte, le dosage in situ. Il injecte dans le derme une certaine quantité du colorant et note la durée de la décoloration. Plus les

tissus sont riches en acide ascorbique et plus le dichlorophénol est réduit, c'est-à-dire décoloré, rapidement. Rötter utilise une solution de dichlorophénol-indophénol à 2 mmg. pour 4,9 cc. d'eau et injecte dans le derme 1/100 de cc. Il se forme ainsi une petite papule bleue dont il observe le temps de décoloration. D'après Rötter, une durée de décoloration inférieure à 5' correspond à une saturation de l'organisme, une décoloration de 5 à 10' indiquerait un état normal et une durée de plus de 10' serait l'indice d'une carence en vitamine C.

C'est à cette méthode que nous avons eu recours pour dépister les déficiences C, chez les ouvriers manipulant des benzols. Par sa rapidité et sa simplicité, nous pensons qu'elle est, pour l'instant, la méthode de choix du dépistage des carences C à l'usine. Nous allons donc développer les bases physiologiques et expérimentales sur lesquelles elle repose, puis nous ferons ensuite une étude critique des objections à faire à cette technique.

Tout d'abord, de nombreux auteurs ont démontré la présence de l'acide ascorbique dans le derme. Dans ce but, Giroud, Leblond, Ratsimamanga et Rabbiniowicz, congelaient la peau, la coupaient au microtome et en extrayaient l'acide ascorbique à l'aide de l'acide métaphosphorique au 1/10°. Ils dosaient ensuite l'acide ascorbique par la méthode de Tillmans ou par le bleu de méthylène. Uzan laisse macérer la peau pendant 10 minutes dans un réactif acide (acide métaphosphorique 8, trichloracétique 2, eau q.s. pr. 100 cc.). Il triture ensuite avec de la poudre de quartz et dose l'acide ascorbique par le dichlorophénol ou bleu de méthylène. Torrance par macération seule, Castellino par broyage ont, eux aussi, démontré la teneur de la peau en acide ascorbique.

Mais, ce qui est plus important, encore, c'est la mise en évidence de rapports étroits entre les variations du taux d'acide ascorbique de la peau et le degré de carence de l'animal soumis à un régime contrôlé. Giroud, dosant, dans ce but, l'acide ascorbique dans 1 gr. de la peau du dos d'un cobaye normal, trouva 0,080 mg. Chez le même animal soumis à un régime carencé, le taux d'acide ascorbique tombait à 0,008 mg. et était nul lorsque le cobaye présentait des lésions scorbutiques. Uzan a fait la contre épreuve de cette expérience en injectant 100 mgr. d'acide ascorbique dans le péritoine d'un cobaye, chez lequel il examinait la

teneur en acide ascorbique de la peau du dos. Avant l'injection, l'auteur a trouvé 0,032 mgr. par gr de peau et 0,053 mgr. une heure après; dans certaines expériences, le taux d'acide ascorbique avait doublé après l'injection.

Enfin, un troisième ordre de faits, a fini de justifier les bases de la méthode Rötter. Après la mise en évidence d'acide ascorbique dans la peau et en quantité proportionnelle au degré de saturation de l'organisme, la durée du test de Rötter a été démontrée, par Uzan, étroitement liée à l'ascorbie cutanée :

Test de Rötter	Taux de l'acide ascorbique de la peau (en mgr. pr. 1 gr.).
2'30"	0,113
3'	0,066
3'50"	0,037
6'	0,034
37'	0,0067

Ces travaux ont pour effet d'attribuer au test de Rötter des bases théoriques physiologiques; nous allons voir maintenant quelques confirmations expérimentales et cliniques de sa valeur pratique générale. Rötter, lui-même, avait expérimentalement montré la lenteur de décoloration du dichlorophénol injecté chez les cobayes scorbutiques, par rapport aux animaux sains. Mais surtout Portnoy et Wilkinson firent une belle étude clinique portant sur 103 sujets. Chez 35 d'entre eux, ils purent rechercher le taux d'acide ascorbique des urines et du sang, en même temps qu'ils firent le test cutané. Ces recherches permirent de classer les individus en deux groupes. Dans l'un, où l'ascorbémie (0,72 à 1,3 mgr. pour 100 cc.), indiquait un état voisin de l'équilibre, le temps moyen de décoloration était de 7'5. Dans l'autre groupe, où les sujets étaient nettement carencés (0,27 à 0,52 mgr. d'acide ascorbique pour 100 cc. de sang), la moyenne des temps de décoloration s'élevait au contraire à 16'9. Mais l'expérience devint encore plus démonstrative, lorsque Portnoy et Wilkinson saturèrent par une vitaminothérapie intense ces sujets carencés, de façon à obtenir une ascorbémie variant de 1,32 à 2 mgr. pour 100 cc. Du même coup, la moyenne des temps de décoloration tombait de 16'9 à 2'3. La représentation graphique de ces données traduit bien le fait observé : la durée de décoloration du di-

chlorophénol est inversement proportionnelle au taux d'acide ascorbique du sang. En portant en ordonnée les temps de décoloration en minutes, en abscisse les taux d'acide ascorbique de 100 cc. de sang donnés par Portnoy et Wilkinson, la courbe représentant les rapports de ces deux éléments, est par interpolation, une hyperbole équilatère. Portnoy et Wilkinson ont enfin étudié, chez 68 individus, les variations du test de Rötter sous l'influence du régime alimentaire. Ils ont ainsi divisé leurs sujets en 3 groupes. Le premier, ayant une alimentation très riche en légumes verts, fruits frais, comprenait les sujets saturés en vitamine C: chez eux la moyenne des tests était de 3'4. Les sujets du second groupe avaient une alimentation normale, mais pas particulièrement riche en fruits, ils étaient en bonne santé et avaient un temps moyen de décoloration de 8'8. Enfin le 3^e groupe était constitué de sujets qui, pour diverses raisons (dyspeptiques, ulcéreux à régime sévère, etc), n'absorbaient pas, ou très peu, de vitamine C: leur temps de décoloration était en moyenne de 16'1. Zoecoli et Lombardo ont rapporté des faits cliniques aboutissant à des conclusions analogues. Après injection de 500 mgr. d'acide ascorbique, ils ont observé une réduction du temps de décoloration de 16 à 7 minutes.

Enfin personnellement pour vérifier la valeur du test de Rötter, nous avons fait sur nous-même, pendant un mois, chaque jour, une intradermo-réaction au dichlorophénol-indophénol selon la technique de Rötter et parallèlement un dosage de l'acide ascorbique dans les urines, à l'aide des comprimés de dichlorophénol-indophénol du commerce. Pendant cette période, d'un mois, nous nous sommes soumis pendant les dix premiers jours à un régime équilibré au point de vue calorique, mais strictement dépourvu de vitamine C. Les dix jours suivants, nous prenions une alimentation aussi riche que possible en fruits, légumes verts et la saturation était assurée par 6.000 unités internationales quotidiennes d'acide ascorbique. Enfin pendant les dix derniers jours de la période d'expérimentation, nous revenions au régime carencé. Nous avons porté sur un même graphique les résultats du test cutané et du dosage d'urine: les tracés de ces deux courbes figurent un chassé-croisé assez curieux. En ordonnée, nous avons porté les temps de décoloration (en minutes) et parallèlement mais avec une échelle plus réduite pour que les courbes soient superpo-

sables, les taux d'acide ascorbique de l'urine (en mmg. pour 100 cc.). En abscisse, nous avons inscrit les trois périodes de l'épreuve, jour par jour. Pendant les périodes de carence, le chiffre du taux moyen des urines était de 2, celui de test de 18. Dès le troisième jour de la période « de charge », le taux des urines bondissait à 30 alors que la courbe du temps de décoloration, croisant la précédente s'abaissait progressivement au-dessous de 10'. Après la période de saturation, la période suivante de carence amenait un croisement inverse des deux courbes. Au cours de cette expérimentation, un fait anormal qui survint et nous dérouta quelque temps, vaut la peine d'être noté : pendant trois jours, sans que l'alimentation ou l'apport d'acide ascorbique aient varié, le temps de décoloration fut de trois minutes supérieur à sa durée habituelle. Or, pendant cette période, nous avons précisément eu un état fébrile à 38°8 avec angine, céphalée, courbature. Nous n'avons pas conclu alors à une simple coïncidence mais à une diminution de la vitamine C dans l'organisme, sous l'effet d'un épisode infectieux d'allure grippale, et qu'avait enregistré le test cutané.

Après avoir examiné les bases sur lesquelles s'appuie le test de Rötter et les observations qui justifient son intérêt, nous allons voir les critiques qu'on peut formuler à son sujet. La principale est la présence dans la peau, à côté de l'acide ascorbique, d'un certain nombre de substances réductrices qui peuvent agir sur le dichlorophénol-indophénol injecté. Ce sont surtout le glutathion, le cystine, le glucose, l'acide urique, des composés ferrugineux. Cette remarque est d'autant plus intéressante que, pour que ces substances n'interviennent pas il faudrait que le PH de la peau soit au-dessous de 4. Or, Tamponi, Uzan, ont montré que le PH cutané normal varie de 6,9 à 7,5. C'est précisément à PH 7,4, d'après Hopkins et Morgan, que le glutathion joue le mieux son rôle protecteur vis à vis de l'acide ascorbique. Dans certaines conditions de PH, le chlorure de sodium, le glucose cutané pourraient exercer la même action. Cette objection, de valeur, pourrait nous faire craindre de mesurer, par le test de Rötter, la teneur en radicaux sulfhydriles (glutathion, cystine, etc.) autant que le taux d'acide ascorbique de la peau. Mais il convient de rappeler que la cystine, la cystéine ne se trouvent que dans la couche de Malpighi.

Une autre critique a émis la possibilité d'une résorption dans les tissus, du dichlorophénol, plutôt qu'une réduction par l'acide ascorbique. En fait, Uzan a montré le peu d'influence de l'hydrophilie tissulaire, par le fait qu'une boule d'œdème produite par une solution de Na Cl de même concentration moléculaire, met en général 30 à 60' pour disparaître, alors que la papule du test de Rötter dure rarement plus de 30'. Rötter lui-même, avait démontré la faible importance de la circulation locale sur la durée de la décoloration. Le test a la même durée sur un fragment isolé de peau, que sur un point quelconque du revêtement cutané de l'organisme. Dans le même ordre d'idée si on active la circulation locale par friction avec du xylol, on ne réduit pas sensiblement le temps de décoloration. Le fait que des colorants, non oxydants, injectés dans la peau y persistent beaucoup plus longtemps que le dichlorophénol est aussi la preuve qu'il ne s'agit pas d'une simple résorption. Cette notion nous paraît enfin confirmée par l'allongement considérable du temps de décoloration au fur et à mesure que la solution vieillit. D'ailleurs, lorsque la réduction tissulaire a été complète, il reste encore une petite papule blanchâtre, bien visible à la vitropression et qui subsistera plusieurs jours, devenant rouge et indurée.

On a pu, enfin, reprocher à la méthode de Rötter sa faillite dans l'appréciation des hypovitaminoses frustes. Cette objection est d'importance. Si l'alimentation moderne, déséquilibrée, crée en effet, avec une fréquence insoupçonnée, des carences presque constantes en particulier dans la classe ouvrière, il ne s'agit là malgré tout que d'états frustes, de « précarences ». Or la méthode de Rötter permet d'affirmer la carence à partir d'un temps de décoloration de 10', la saturation au-dessous de 5'; mais entre ces deux extrêmes il y a tous les degrés des hypovitaminoses légères, difficilement appréciables. Dans ces cas douteux, on peut pratiquer un examen complémentaire : l'étude des variations du test sous l'effet d'une injection de 300 mmg. d'acide ascorbique (Uzan). Si cette charge détermine un abaissement de la durée du test de 20 à 30 %, le sujet peut être déclaré dans un état d'équilibre satisfaisant.

Une des principales critiques que nous avons longtemps faite à la méthode de Rötter était la difficulté de la préparation de la solution colorante. Cette difficulté nous a personnellement beaucoup gêné dans notre expérimentation

et fait craindre, pendant longtemps, que la méthode ne puisse pratiquement pas être appliquée à l'usine. L'altération à l'air et à la lumière empêche en effet, la conservation au delà de deux jours, de la solution et exige sa préparation extemporanément chaque fois qu'on doit faire une série d'examens. Pour préparer cette solution, il fallait doser et mettre en solution le dichlorophénol-indophénol, stériliser sur filtre spécial, titrer ensuite pour apprécier la déperdition du filtrage et la corriger. Ces opérations ont été supprimées, de façon élégante, par la fabrication dans le commerce, de deux ampoules, contenant l'une l'eau distillée stérile, l'autre la dose convenable de dichlorophénol-indophénol. Au moment de faire le test, il suffit de verser le contenu de l'ampoule d'eau distillée dans l'autre, pour obtenir la solution si difficile à préparer personnellement.

Quelques points particuliers de technique et un peu de pratique, permettent enfin d'améliorer le rendement de l'épreuve. On acquiert facilement l'habileté nécessaire à l'injection strictement intradermique. Il nous a paru plus commode d'orienter vers la surface de la peau, le biseau de l'aiguille, de faire progresser le piston de la seringue par un mouvement giratoire, pour n'injecter que le 1/100^e de centimètres cubes nécessaire, ce qui est assez délicat malgré l'emploi d'une seringue spécialement graduée. Il convient aussi d'éviter les régions de la peau qui pourraient présenter des lésions quelconques ou de la sueur, qui contient elle-même de l'acide ascorbique tout comme l'urine. On sait, par ailleurs, que l'irradiation expérimentale de la peau par les rayons U. V. modifie la durée du test en produisant d'abord une augmentation, puis une diminution lorsque l'exposition se prolonge. Il ne semble pourtant pas, pratiquement, que les segments de peau pigmentés réagissent très différemment des peaux blanches (Giroud, Castellino, Cornbleet). On a constaté, d'autre part, quelques variations du test sous l'influence du travail physique; il est donc recommandable d'effectuer l'épreuve sur le sujet au repos. Pour Zoccoli et Lombardo le sujet devrait aussi être à jeun. Il semble que cette restriction ne soit pas indispensable s'il n'a pas été absorbé, avant l'épreuve, d'aliments particulièrement riches en vitamine C. Pour limiter les causes d'erreur dans l'appréciation de la durée de décoloration, on peut faire plusieurs injections et prendre la moyenne des temps obtenus. Pour faciliter la lecture de la

fin de la réaction, Uzan a préconisé d'entourer la papule d'un anneau tracé au crayon dermatographique jaune; mais surtout, l'augmentation de la concentration de la solution par rapport aux données de Rötter, est à conseiller. Elle rend les résultats plus constants et la réaction plus lisible. On utilise ainsi des solutions à 4 mmg. pour 5 cc. (Codvelle et Simonnet, qui injectent 1/60 de centimètre cube) ou à 3 mmg., 4 pour 5 cc. (Uzan). Pour mieux observer la fin de la décoloration, nous avons eu recours, personnellement à la vitropression, les causes d'erreurs ne peuvent dépasser, dans ces conditions une demi-minute.

En résumé, ce test cutané est une méthode de dépistage des carences C, sans doute imparfaite et vis à vis de laquelle certaines critiques sont justifiées. Mais cette épreuve présente un intérêt réel et, en l'état actuel de nos connaissances, elle nous a paru la méthode de beaucoup la plus pratique et la plus facilement applicable aux nécessités d'un dépistage rapide à l'usine. Nous avons aussi utilisé cette technique pour étudier la teneur en acide ascorbique des tuberculeux. La moyenne des temps de décoloration chez ces sujets, tous porteurs de lésions évolutives, avec expectoration bacillifère, souvent fébriles, a été de 14'. Dans 65 % des cas le test de Rötter a été supérieur à 15', ce qui est l'indice d'une carence importante; dans 80 % des cas il a dépassé 10' et n'a jamais été inférieur à 6'. Cette expérimentation confirme la fréquence de la carence C chez les tuberculeux dont nous avons expliqué par là la prédisposition particulière au benzolisme.

DÉPISTAGE DU BENZOLISME LATENT

Les mesures de prophylaxie ne s'arrêtent pas au classement des ouvriers lors de la visite d'embauchage. Ce centre de triage qu'est le cabinet médical à la porte de l'usine, permet d'orienter les sujets suivant leurs aptitudes, pour le plus grand bien de leur santé et de leur rendement. Nous pourrions ainsi diriger vers des travaux salubres des individus prédisposés au benzolisme. C'est sans doute la base de la prophylaxie individuelle du benzolisme. Mais il faut encore surveiller les ouvriers admis dans les ateliers, même bien aérés, où l'on manipule les benzols, pour dépister les fléchissements de la résistance au toxique et les premiers signes d'alarme de l'intoxication. Nous avons insisté sur la nécessité de ce diagnostic précoce étant donné l'échec si fréquent de toute thérapeutique devant l'hémopathie constituée.

C'est le médecin d'usine qui devra faire ce dépistage au cours de visites systématiques périodiques et nous allons voir les moyens dont il dispose :

a) *L'interrogatoire*. Il est classique et ne devra pas être négligé. Nous avons vu au cours de l'étude clinique du benzolisme latent les signes fonctionnels les plus caractéristiques et les plus précoces. Ce sont donc eux que le médecin s'attachera à faire préciser aux ouvriers et surtout aux ouvrières, chez qui les ménométrorragies sont un signe d'alerte important. Dans une enquête de Weil, chez des ouvriers en bonne santé apparente, un interrogatoire serré et judicieusement orienté comme nous venons de le dire, a permis de déceler des troubles latents dans 54 % des cas. Le médecin d'usine devrait donc examiner à ce point de vue les ouvriers au moins tous les mois. Cet interrogatoire peut être rapide en utilisant un questionnaire polycopié, rédigé une fois pour toutes, où les signes fonctionnels particulièrement révélateurs sont notés. Les ouvriers qui attireraient l'attention en signalant quelque trouble fonctionnel, devraient alors être examinés plus complètement avec les techniques que nous allons voir. Mais nous avons longuement insisté sur l'insidiosité de l'intoxication benzolique, parfois jusqu'à une phase avancée. Aussi n'attachons-nous pas une valeur diagnostique précoce considérable à l'interrogatoire, que d'autres moyens d'investigation, systématiques, devront périodiquement compléter.

b) *L'examen vasculo-sanguin*. Il doit être obligatoire-ment appliqué à tous les ouvriers au moins tous les trois mois. Mais à n'importe quel moment il est commandé, immédiatement, par la découverte d'un signe fonctionnel. On attribuera une importance à l'anémie, à la leucopénie neutropénique, à la mononucléose, à l'éosinophilie, à la thrombopénie. Nous avons vu au cours de l'étude clinique la valeur respective de ces symptômes et les controverses soulevées à leur sujet. Il ne peut pratiquement être question, pour l'instant, d'utiliser la ponction sternale au cours de cet examen systématique de dépistage. Elle conserve d'ailleurs toute sa valeur pronostique lorsque l'hémogramme présente des anomalies, pour préciser le degré de l'atteinte médullaire, qui commande véritablement l'avenir du malade. L'épidermo-réaction à l'aide d'une compresse imbibée de benzène paraît superflue, sinon dangereuse. Si le sujet présente un début d'intoxication benzolique, une seule nu-

mération globulaire montrera des anomalies de la formule sanguine; l'épidermo-réaction au benzène, dans ce cas, pourrait déterminer un supplément d'altérations sanguines préjudiciables. Les examens périodiques permettent ainsi d'épier l'apparition des premiers troubles. Nous conserverons par contre le signe du lacet, d'une valeur certaine, que la fragilité vasculaire dont il témoigne soit due ou non à une carence.

c) *L'examen des urines.* Nous avons déjà éliminé la recherche de l'ascorburie pour le dépistage du benzolisme latent. La recherche des phénols urinaires, que nous avons essayée, ne nous a pas donné de bons résultats. La réaction était négative chez des ouvriers présentant déjà des altérations sanguines. Une épreuve intéressante est l'établissement du rapport des sulfates urinaires inorganiques et totaux. Nous avons vu, au cours de l'étude chimique, que le benzène est oxydé dans l'organisme et donne des phénols qui sont eux-mêmes éliminés par les urines après union avec l'acide sulfurique. Cette réaction se traduit, lorsque le sujet a inhalé du benzène, par une diminution des sulfates inorganiques par rapport aux sulfates totaux et une augmentation des sulfates conjugués. Des auteurs américains Yant, Schrenk, ont démontré expérimentalement ces faits. Vigliani et Giannini ont montré que cette augmentation des sulfates urinaires précédait les altérations sanguines et était proportionnelle à la gravité de l'intoxication. Ces auteurs firent un bilan des sulfates urinaires dans trois groupes de travailleurs. Un premier groupe n'utilisait que des essences de pétrole et les sulfates conjugués, chez eux, n'atteignaient que 10 % du soufre total. Un second groupe d'ouvriers manipulait des benzols, les sulfates conjugués s'élevaient chez eux, en moyenne à 60 ou 70 % des sulfates totaux. Dans le troisième groupe servant de témoin et constitué d'ouvriers de diverses professions, n'utilisant pas de solvants, le taux moyen des sulfates conjugués était de 7 %. Ces expériences sont très intéressantes, mais, à vrai dire, le dosage des sulfates urinaires n'est pas d'une facilité telle qu'il puisse satisfaire aux exigences de simplicité et de rapidité de la visite systématique de dépistage. De plus, cette recherche de dérivés du benzène dans les urines, indique seulement que le sujet en a absorbé et que par conséquent il y en a dans l'atmosphère. Dire que l'intoxication est d'autant plus prononcée qu'il y a plus de dérivés sulfo-

conjugués du benzène dans l'urine, c'est dire que l'action toxique est proportionnelle à la quantité de vapeurs inhalées et au taux de toxicité de l'atmosphère. Cela paraît assez évident et il y a des moyens plus élégants de s'assurer que l'ouvrier inhale des benzols, entre autres, la détection des vapeurs dans l'atmosphère par les aérodoseurs que nous avons signalés. Ce dosage urinaire vérifie en somme, au moment de l'élimination, l'absorption de benzène, mais ne donne pas l'indication sur son retentissement sur l'organisme et les lésions qu'il détermine, ce qui est pratiquement le seul point intéressant du dépistage.

d) *L'intradermo-réaction au dichlorophénol-indophénol.* Nous avons vu la simplicité et la rapidité de cette méthode, qui en font l'épreuve de choix des visites systématiques à l'usine. Si l'on admet, comme nous l'avons dit à l'étude étiologique, que l'action toxique des benzols détermine, avant toute autre chose, une hypovitaminose C dont la tendance hémorragique n'est que la conséquence, on voit la valeur diagnostique précoce du test de Rötter. Si l'on admet même tout simplement, et nous le pensons, que la carence C, d'origine alimentaire ou autre, détermine une fragilité vasculo-sanguine qui crée un terrain favorable aux hémopathies benzoliques, la méthode que nous proposons conserve encore une énorme importance pour la prophylaxie du benzolisme.

Nous allons voir les mesures d'ordre pratique que le médecin d'usine devra prendre à la suite de cet examen systématique. Si l'interrogatoire périodique mensuel, met en évidence un trouble fonctionnel quelconque, immédiatement un examen vasculo-sanguin et l'intradermo-réaction devront être mis en œuvre. Si l'hémogramme (fait à la suite d'un interrogatoire positif ou à l'occasion de l'examen systématique trimestriel du sang) présente une anomalie même discrète ou latente, le sujet sera éloigné de tout travail dans les benzols et mis en observation, avec formules sanguines fréquentes et myélogramme s'il y a lieu. Mais au cours de cet examen systématique, seule, l'intradermo-réaction au dichlorophénol, peut présenter des anomalies, sans troubles fonctionnels ni altérations vasculo-sanguines. Cette hypovitaminose C isolée, peut être le tout premier indice, d'alerte, de l'action toxique des benzols, ou le témoin d'un fléchissement de la résistance du sujet au benzolisme. De toutes façons, cette indication est notée sur la fiche que

le médecin établit pour chaque ouvrier dès l'embauchage et où sont consignés les résultats des examens systématiques. Il sera aussi noté sur la fiche, dans ce cas, que le sujet doit être particulièrement surveillé et examiné de nouveau, de façon complète, dans les trois semaines suivantes. Il serait d'ailleurs souhaitable que ce sujet en état de carence même fruste soit affecté, jusqu'à ce qu'il ait recouvré son équilibre, dans un des services salubres de l'usine où par roulement viennent passer les ouvriers des ateliers de solvant. Il est vrai que le principe même du roulement a été attaqué, sous prétexte qu'il pourrait faire substituer à un ouvrier devenu résistant aux benzols « par entraînement », un sujet neuf, plus vulnérable. Cette objection, sans doute de valeur dans les industries où l'accoutumance est possible, ne nous semble pas devoir faire abandonner le « roulement » dans l'industrie des benzols où l'agressivité du toxique est particulièrement marquée, générale et où la résistance de certains sujets est autant le fait d'un équilibre en vitamine qu'un mithridatisme mystérieux. Pendant ce temps de surveillance, le sujet chez lequel a été découverte une carence, devra être soumis à une vitaminothérapie active. Le médecin d'usine essaiera d'autre part, de déceler une erreur alimentaire et la corrigera. De nombreux auteurs (Mouriquand, Szent-Györgyi) ont montré l'extrême fréquence, parmi les sujets considérés comme normaux, des états frustes d'hypovitaminose C. Ces « précarences » à peu près constantes dans le milieu ouvrier, tiennent à l'insuffisance notoire dans le régime alimentaire moyen, de substances riches en vitamine C. Ces déficiences ont parfois, sans doute, une origine économique, mais beaucoup plus souvent elles sont dues à l'ignorance. D'ailleurs l'ouvrier qui travaille, touche actuellement un salaire en général suffisant pour avoir un régime alimentaire convenable. En fait, dans la plupart des ménages ouvriers où il n'y a pas de chômage, la ration, du point de vue quantitatif est largement suffisante, mais presque toujours déséquilibrée : excès fréquent d'albuminoïdes qui nuit à l'assimilation de la vitamine C ou, au contraire, nourriture presque exclusivement hydrocarbonée. Cette action néfaste des régimes déséquilibrés, trop riches en calories par apport excessif de protides, fait, qu'en pratique, les précarences C se rencontrent dans toutes les classes sociales. Le médecin d'usine devra jouer là un rôle d'éducateur en matière d'hygiène alimentaire, auprès

des ouvriers qui n'ont que mépris pour ces substances riches en vitamine C mais qui ne « tiennent pas »; auprès des ouvrières aussi, pour leur enseigner la forte teneur en vitamine C du poivron, du piment, de la fraise, de l'orange, du citron, de la tomate, du cresson, de l'épinard, du petit pois, de l'oseille, leur conseiller d'intercaler parmi les plats de légumes secs, de pâtes, qu'elles ont l'habitude de faire, des légumes verts, leur faire remarquer enfin, qu'à la saison, un plat de choux (ordinaire ou de Bruxelles) n'est guère plus onéreux qu'une purée de pois secs.

Les diverses données précédentes trouveront encore leur application pratique dans la prophylaxie du benzolisme à l'usine, en substituant au lait distribué dans les ateliers, des principes alimentaires riches en vitamine C tels que citrons ou oranges. L'absorption, au cours du travail, d'un litre de lait par jour ne repose sur aucune base scientifique et devient souvent nuisible. Nous avons personnellement constaté dans quelles mauvaises conditions de propreté était conservé ce litre de lait qui, à la fin de la journée, était toujours souillé et souvent partiellement coagulé. Pris dans ces conditions, le lait est fréquemment à l'origine de troubles digestifs et aggrave le déséquilibre alimentaire. Au point de vue psychologique, enfin, le lait étant considéré, évidemment à tort, comme un contre-poison préventif, un antidote du benzénisme, son ingestion crée chez l'ouvrier une fausse sécurité et lui fait négliger les mesures de prophylaxie que nous avons signalées, dont l'efficacité ne lui paraît pas évidente. Si certains veulent voir dans le lait ainsi distribué, une utilité en tant que boisson rafraîchissante pendant l'été, ou dans les ateliers surchauffés, ce résultat serait tout aussi bien atteint, avec plus de profit, par des jus naturels de fruits riches en vitamine C. Le médecin d'usine aura là l'occasion de faire preuve de persuasion et il faut bien reconnaître qu'il est le mieux placé pour convaincre de l'utilité de cette réforme les ouvriers eux-mêmes et leurs délégués qui ne l'accepteront pas, d'ailleurs, sans quelque résistance.

CHAPITRE IV

ETUDE PRATIQUE D'UN EXAMEN SYSTEMATIQUE D'USINE

Nous rapportons ici brièvement à titre d'exemple pratique les éléments d'une visite d'usine utilisant des solvants benzoliques. A propos de faits particulièrement intéressants nous ferons quelques remarques d'ordre pratique. Mais cette étude sera courte, si non nous tomberions dans des répétitions. Ce sont en effet les observations recueillies au cours de ces visites d'usines qui nous ont fourni l'essentiel du développement de nos chapitres précédents.

La relation que nous faisons ici, d'une visite d'usine, n'a pas d'autre prétention que de montrer ce que peut faire pour la prophylaxie du benzénisme, un médecin d'usine effectuant un examen systématique, avec des moyens d'investigation vraiment pratiques. Cette étude n'a donc pas comme but essentiel une documentation sur le benzénisme latent; il y manquerait le nombre suffisant des cas et certains examens que nous n'avons pas pratiqués comme le tubage gastrique et la ponction sternale. Nous avons voulu nous mettre avant tout dans la situation du médecin d'usine qui a une exploitation à surveiller et voir ce que peut donner un examen systématique de dépistage à l'aide de l'interrogatoire, de l'examen vasculo-sanguin et du test de Rötter.

Dans l'usine que nous avons prise comme type de description, les ouvriers subissent à l'embauchage une visite médicale de triage; la direction, très compréhensive, soucieuse de la salubrité de ses ateliers les a dotés d'une aération en général convenable; enfin les ouvriers que nous avons examinés étaient tous au travail et considérés en bonne santé. C'est dire que nous étions dans les conditions

les plus favorables pour éprouver la valeur de l'examen systématique. Une partie des ouvriers examinés travaillait à l'atelier de « sprading » où l'on prépare, dans de grands malaxeurs chauffés, la dissolution benzolique du caoutchouc qui est, ensuite étendue sur des tissus à imperméabiliser. L'aération générale y était convenable. Mais l'aspiration locale, par les dispositifs de captation des vapeurs à leur foyer d'émission que nous avons étudiés à la prophylaxie, était nettement insuffisante. C'est ainsi que des vapeurs se répandaient dans l'air — et étaient diffusées dans tout l'atelier par l'aération générale — lorsqu'un ouvrier, pour contrôler la qualité de la dissolution de caoutchouc soulevait le couvercle, d'ailleurs non étanche, des cuves de malaxage. L'autre partie des ouvriers examinés était employée à coller des garnitures sur des chaussures caoutchoutées. Là encore, dans cet atelier, la captation des vapeurs toxiques dès leur émission était insuffisante par rapport à l'aération générale.

L'étude du tableau ci-joint nous montre avec quelle fréquence s'est montré positif, un interrogatoire serré, portant sur des points étudiés d'avance, et pourtant rapide grâce à un questionnaire imprimé, schématique. Souvent les symptômes accusés n'ont pas trait à une intoxication à proprement parler, ils traduisent l'absorption de vapeurs benzoliques, mais ne sont pas liés forcément à des lésions fonctionnelles chroniques. Il en est ainsi de l'odeur benzolique de l'haleine et sans doute aussi de divers petits signes nerveux, vertiges, céphalées passagères, qui peuvent être considérés comme un petit accès d'intoxication subaiguë à l'occasion d'un dégagement fortuit de quelques vapeurs benzoliques dans un atelier habituellement salubre. Cette restriction faite, l'interrogatoire nous a révélé des troubles fonctionnels dus à l'action du toxique sur l'organisme, mais qui n'avaient pas attiré l'attention du sujet, dans plus de 60 % des cas. Les principaux sont les hémorragies (47,8 %) soit qu'il s'agisse de gingivorragies (26 %), d'épistaxis (21,7 %), ou de méno-métrorragies, que nous avons retrouvées chez 42,8 % des ouvrières « bien portantes » examinées. Les petits signes nerveux fugaces, céphalées, vertiges, états ébrioux passagers au cours du travail sont assez fréquents (34 % des ouvriers interrogés) et surtout au moment de l'ouverture des chaudières de malaxage. Nous avons vu ce qu'il faut penser de ces « bouffées » d'intoxication su-

baiguë. Enfin, dans une proportion rigoureusement constante de 25 % des sujets examinés, les ouvriers ont accusé des renvois à odeur de benzols, des gastralgies, de l'asthénie, de la dyspnée. Nous avons noté, de même, de la pâleur chez le quart d'entre eux surtout chez les ouvrières.

La numération globulaire a révélé une anémie légère, à moins de 4.500.000 globules rouges par millimètre cube, dans 69,5 % des cas et à moins de 4.000.000 dans une proportion de 17 %. De plus cette anémie s'est montrée à forte prédominance féminine puisque nous l'avons trouvée dans 85 % des cas chez la femme et dans 60 % chez l'homme. Elle nous a paru, de même, proportionnelle à la durée du travail. Les ouvriers que nous avons observés, travaillaient en effet, en moyenne, depuis 3 ans. Or 62 % des cas d'anémie relevés, ont été trouvés chez les sujets embauchés de puis plus de 3 ans et 37 % seulement chez les autres.

La formule blanche a présenté, elle aussi, des anomalies latentes importantes. Nous avons trouvé une leucopénie légère, à moins de 6.000 leucocytes au mm³, dans 34 % des cas et à moins de 5.000 chez 17 % des sujets examinés. La prédominance chez le sexe féminin est moins nette que pour l'anémie : 42 % des ouvrières et 37 % des ouvriers. Comme pour l'anémie, la durée du travail nous a paru influencer sur la leucopénie. Nous avons observé de la leucopénie, en effet, chez 21 % des ouvriers embauchés depuis plus de trois ans et chez 13 % seulement de ceux qui avaient moins de 3 ans de travail. Cette remarque est d'autant plus importante que les ouvriers qui travaillent depuis peu sont souvent des sujets jeunes dont on sait la sensibilité au benzolisme.

Dans une proportion de 30 %, les ouvriers examinés ont présenté une neutropénie légère, à moins de 60 % de polynucléaires neutrophiles et 10 % d'entre eux, avaient moins de 55 % de poly-neutro. Au point de vue de la fréquence par rapport au sexe, cette neutropénie a été observée dans 25 % des cas chez les ouvriers et chez 43 % des ouvrières. Elle nous a paru enfin, elle aussi, proportionnelle à la durée du travail puisque 71 % des cas de neutropénie ont été observés chez les ouvriers embauchés depuis plus de trois ans.

Nous avons aussi trouvé une éosinophilie latente, à plus de 3 % d'éosinophiles, chez 43 % de nos ouvriers et à plus de 4 % d'éosinophiles, chez 26 % d'entre eux. Mais le point particulier, sur lequel Weil a déjà attiré l'attention, c'est

que cette éosinophilie est plus fréquente dans le sexe masculin. Nous l'avons observée, en effet, chez 56 % des hommes et seulement chez 14 % des femmes. L'éosinophilie, comme les autres anomalies sanguines, nous est apparue, enfin, proportionnelle à la durée du travail : 75 % des cas ont été observés au-delà de 3 ans de travail.

En réunissant le lymphocytes et les moyens mononucléaires nous avons trouvé une mononucléose à plus de 35 % chez 26 % des ouvriers que nous avons examinés. Là encore nous avons observé une prédominance dans le sexe féminin : la mononucléose étant retrouvée dans 42 % des lames féminines et chez 18 % des ouvriers. Cette tendance à la mononucléose s'est révélée plus fréquente chez les vieux travailleurs.

L'examen systématique du sang nous a enfin révélé une thrombopénie latente, modérée (à moins de 150.000 hémato blasts), chez 47 % des ouvriers. Nous avons même observé une thrombopénie nette (à moins de 100.000 hémato blasts) dans 14 % des cas. Cette altération nous a paru beaucoup plus fréquente dans le sexe féminin où nous l'avons trouvée (à moins de 150.000 hémato blasts) chez 70 % des sujets et dans une proportion de 37 % seulement chez les hommes. Par rapport à la durée du travail, la thrombopénie nous a paru plus précoce que les autres anomalies de l'hémogramme. Nous l'avons retrouvée, en effet, à peine plus souvent chez les ouvriers employés depuis plus de trois ans (57 % des cas de thrombopénie) que chez ceux qui avaient été embauchés depuis moins de 3 ans (43 % des thrombopénies observées).

La recherche systématique de la fragilité capillaire a été faite à l'aide d'un brassard d'appareil de prise de tension artérielle. Nous le laissions en place pendant dix minutes, à une pression dont la constance était vérifiée au manomètre et qui n'entravait pas la circulation artérielle. Nous avons rarement observé le signe du lacet classique typique. Mais fréquemment, chez 43 % des ouvriers, nous avons noté des ecchymoses, correspondant à un pli du brassard, qui nous semblent relever d'une certaine fragilité capillaire. Celle-ci s'est manifestée, dans 58 % des cas, chez des ouvriers au travail depuis plus de trois ans.

L'étude systématique du temps de saignement ne nous a pas révélé de troubles importants. Il ne pouvait en être autrement, d'ailleurs, puisque nous nous adressions à des

sujets considérés bien portants. Une simple tendance hémorragique les aurait alertés, alors qu'ils ne peuvent se soucier d'une anomalie, même marquée, mais qu'ils ignorent, de leur formule sanguine. Nous avons trouvé un temps de saignement faiblement augmenté (entre 5 à 6') dans 17 % des cas, et uniquement chez des ouvriers employés depuis plus de 3 ans. La faible fréquence de ces troubles du temps de saignement — les plus révélateurs entre tous — et leur apparition tardive par rapport aux autres anomalies, expliquent l'insidiosité, sur laquelle nous avons déjà insisté, du benzolisme au début. Le temps de coagulation, non plus, n'a pas présenté de modifications très importantes.

Enfin nous avons pratiqué systématiquement chez les ouvriers, le test cutané au dichlorophénol-indophénol selon la méthode de Rötter et un interrogatoire serré sur la nature des aliments habituellement absorbés. Nous avons ainsi dépisté, chez ces sujets manipulant des benzols, une carence occulte en vitamine C à peu près constante. Chez 91 % des ouvriers, en effet, la durée de décoloration du test cutané était supérieure à 10'. Chez 65 % des sujets elle dépassait encore 15' indice d'une carence marquée, nous l'avons vu. Dans 20 % des cas, le temps de décoloration du dichlorophénol cutané atteignait même 20'. Par ailleurs l'étude du régime alimentaire nous a révélé, en général, une insuffisance notoire en vitamine C. La base de la ration alimentaire, chez les ouvriers que nous avons examinés, était constituée avant tout par des hydrates de carbone, pâtes, légumes secs, pommes de terre. Quelques ouvriers qui avaient la prétention de « bien manger » avaient au contraire une alimentation à forte prédominance carnée. Mais un tout petit nombre d'entre eux absorbait les légumes verts et les fruits en quantité et avec une fréquence suffisante, pour ingérer les quelques 50 à 60 mg. quotidiens de vitamine C nécessaires à l'équilibre d'un adulte normal. Ces sujets qui devraient être, en raison de leur profession, en état de saturation permanente en vitamine C, avaient au contraire une carence d'apport importante, sur laquelle l'inhalation de benzols agit ensuite comme facteur de révélation.

	Durée du travail	Troubles fonctionnels	Globules rouges	Globules blancs
N° 1 : P. 33 ans	3 ans	Renvois à odeur de benzol. Gastralgies.	4.810.000 Hb : 85 %	6.400
N° 2 : J. 20 ans	6 ans	Asthénie, dyspnée, épistaxis, céphalée, vertiges, état ébrieux au travail.	4.390.000 Hb : 90 %	4.800
N° 3 : S. 45 ans	5 ans	Gingivorragies, épistaxis, céphalées, renvois à odeur de benzol.	4.420.000 Hb : 85 %	6.600
N° 4 : C. 21 ans	6 mois	Gingivorragies, vertiges, état ébrieux, céphalées, renvois à odeur de benzol.	4.250.000 Hb : 90 %	8.600
N° 5 : B. 27 ans	5 mois	Epistaxis, vertiges, état ébrieux.	4.500.000 Hb : 85 %	5.800
N° 6 : P. 24 ans	3 ans	Crampes, état ébrieux, gastralgies.	4.710.000 Hb : 85 %	10.400
N° 7 : A. 26 ans	3 ans		4.160.000 Hb : 90 %	3.800
N° 8 : K. 28 ans	2 ans	Renvois à odeur de benzol.	4.210.000 Hb : 90 %	11.400
N° 9 : R. 34 ans	4 ans	Epistaxis.	4.920.000 Hb : 80 %	9.200
N° 10 : B. 45 ans	4 ans	Asthénie, épistaxis, vertiges, état ébrieux.	5.040.000 Hb : 90 %	7.200
N° 11 : A. 35 ans	4 ans	Asthénie, vertiges, céphalée, état ébrieux.	3.920.000 Hb : 80 %	3.800
N° 12 : A. 30 ans	6 ans	Asthénie, gingivorragies, vertiges, céphalées, état ébrieux, gastralgies, renvois à odeur de benzol.	4.390.000 Hb : 80 %	5.400

Eosinophiles	Lymphocytes et mm.	Mono-cytes	Hématoblastes	Signe du lacet	Temps de saignement	Temps de Coagulation	Régime alimentaire	Test de Rotter
	%	%						
9	23	1	130.000	+	3'30"	8'	Bien équilibré	14'
1	32	2	240.000		2'30"	7'	Mal équilibré	23'
8	19	2	180.000		3'30"	7'30"	Mal équilibré	15'
	22	3	90.000	+	2'30"	4'30"	Mal équilibré	16'
1	38	3	170.000	+	3'	8'	Mal équilibré	16'
3	10	1	270.000		3'30"	5'	Très mal équilibré	21'
6	28	5	110.000		2'30"	8'	Très mal équilibré	26'
1	21	4	130.000	+	2'30"	9'	Assez bien équilibré	16'
1	26	3	175.000	+	5'	8'	Assez mal équilibré	18'
	27	6	220.000		2'30"	6'30"	Mal équilibré	26'
3	35	2	135.000	+	3'	6'	Assez mal équilibré	19'
4	46	5	110.000	+	5'30"	7'30"	Mal équilibré	18'

	Durée du travail	Troubles fonctionnels	Globules rouges	Globules blancs	Neutrophiles
N° 13 : G. 43 ans	14 ans	Céphalées. Pâleur.	3.970.000 Hb : 80%	6.200	57
N° 14 : L. 27 ans	6 mois	Crampes.	4.810.000 Hb : 90%	6.800	61
N° 15 : M. 39 ans	1 an	Gingivorragies. Crampes.	4.180.000 Hb : 80%	7.400	67
N° 16 : M. 34 ans	12 ans	Gingivorragies. Pâleur de la peau et des mu- queuses.	4.020.000 Hb : 80%	5.600	67
N° 17 : Mlle E. 18 ans	5 ans	Méno-métrorragies. Gas- tralgies. Pâleur de la peau et des muqueuses.	3.870.000 Hb : 85%	9.800	45
N° 18 : Mlle F. 39 ans	4 ans	Pâleur de la peau et des muqueuses.	4.060.000 Hb : 80%	6.600	76
N° 19 : Mme G. 23 ans	2 ans	Dyspnée. Pâleur des mu- queuses.	4.350.000 Hb : 85%	4.800	58
N° 20 : Mme B. 25 ans	8 ans	Asthénie, dyspnée, règles prolongées, céphalées, état ébrieux.	4.580.000 Hb : 85%	5.600	64
N° 21 : Mme B. 21 ans	3 ans	Gastralgies. Pâleur des muqueuses.	4.420.000 Hb : 80%	8.800	79
N° 22 : Mme B. 23 ans	9 ans	Ménorragies, pâleur, gas- tralgies.	3.950.000 Hb : 80%	10.400	73
N° 23 : Mme L. 40 ans	5 ans	Pâleur de la peau et des muqueuses. Haleine ayant odeur de benzol. Crampes.	4.400.000 Hb : 85%	5.200	59

Eosinophiles	Lymphocytes et mm.	Ménoocytes	Hématoblastes	Signe du lacet	Temps de saignement	Temps de Coagulation	Régime alimentaire	Test de Rötter
8	31	3	160.000	+	2'30"	9'30"	Très mal équilibré	20'
2	33	3	260.000	+	3'	5'30"	Mal équilibré	20'
3	25	3	240.000	+	3'30"	7'30"	Mal équilibré	18'
4	27	2	170.000	-	3'30"	10'30"	Assez mal équilibré	15'
3	49	3	140.000		3'	7'	Assez bien équilibré	15'
	15	6	90.000	-	5'	6'30"	Assez bien équilibré	12'
1	38	6	120.000		3'30"	9'	Assez bien équilibré	9'
	33	2	85.000		3'30"	9'30"	Assez bien équilibré	8'
	18	3	140.000		3'	8'	Bien équilibré	12'
1	22	4	270.000		5'32"	10'	Assez mal équilibré	22'
1	38	2	220.000		5'30"	10'	Assez bien équilibré	16'

CONCLUSIONS

1° Les intoxications benzoliques professionnelles sont fréquentes et souvent des plus graves. Il est indispensable de renforcer les mesures prophylactiques générales, mais aussi d'analyser la nature des prédispositions individuelles, de les dépister et de les combattre.

2° Il importe d'éviter de regrettables confusions terminologiques causées surtout par l'emploi du mot « benzines », qu'il vaudrait mieux supprimer du vocabulaire industriel. *Le Benzolisme est essentiellement un benzénisme.* Il est donc imputable à des hydrocarbures aromatiques. Les dérivés des pétroles (qu'on devrait appeler de préférence « pétrolines ») sont, au contraire, en général composés d'hydrocarbures gras et ne contiennent des produits aromatiques, que dans des conditions bien déterminées, d'extraction, de préparation ou de destination. Ils ont une toxicité relative plus faible et déterminent des accidents d'un ordre différent, groupés sous le nom de « pétrolisme » (Duvoir).

3° L'action toxique des benzols — qui est pratiquement calquée sur celle du benzène — s'exerce essentiellement :

— d'une part, sur le système nerveux, en raison même de leur caractère de solvants des graisses. Mais cette éventualité ne se manifeste, en pratique, qu'à l'occasion des intoxications aiguës;

— d'autre part, sur les organes hématopoïétiques *avec une très grande électivité*, et aussi, à un moindre degré, sur le foie et les capsules surrénales. Cette éventualité est le fait de l'intoxication chronique habituelle.

4° Les hémopathies benzoliques peuvent être cliniquement évidentes, traduisant une atteinte de la moëlle osseuse le plus souvent totale, parfois plus ou moins disso-

ciée. Cette atteinte de la moëlle se fait en général dans le sens de l'inhibition. Tous les auteurs insistent sur la gravité de cette atteinte médullaire déclarée et sur la tendance aplasique précoce.

5° Il faut aussi insister sur la très grande fréquence du benzolisme latent, traduit soit par l'étude du myélogramme, soit simplement par celle de l'hémogramme. Examinant systématiquement des ouvriers exposés, mais théoriquement bien portants, nous avons décelé :

— d'une part des troubles fonctionnels frustes dans 60 % des cas, de la fragilité capillaire dans 49 % ;

— d'autre part, des anomalies latentes de l'hémogramme :

- une anémie dans 69 % des cas,
- de la leucopénie dans 34 % des cas,
- de la neutropénie dans 30 % des cas,
- de l'éosinophilie dans 43 % des cas,
- de la mononucléose dans 26 % des cas,
- de la thrombopénie dans 47 % des cas.

6° La notion de carence en facteur C (acide ascorbique) et facteurs voisins P et K est des plus intéressantes à considérer, comme élément de prédisposition individuelle à l'intoxication benzolique professionnelle.

D'un part, les besoins de l'organisme en facteur C paraissent accrus (au cours des intoxications benzoliques, expérimentales et cliniques, avant toute modification de l'hémogramme. Cette carence en acide ascorbique (et facteurs voisins P et K), au cours du benzolisme, paraît être la conséquence des altérations toxiques hépatiques et surrénales; elle expliquerait, au moins en partie, les troubles vasculo-sanguins du benzolisme chronique.

D'autre part, les hypovitaminoses C, dues à d'autres causes, préparent un terrain vasculo-sanguin favorable à l'agression toxique, d'où un véritable cercle vicieux. Ceci expliquerait, de façon satisfaisante, la plupart des prédispositions individuelles classiques : grossesse, jeune âge, affections hépatiques, gastro-entérites, alcoolisme, tuberculose... correspondant à des états où la carence, d'apport ou d'utilisation du facteur C, relative ou absolue, est actuellement hors de conteste.

7° Pour dépister la carence en facteur C, outre l'interrogatoire portant sur l'alimentation, et l'examen clinique habituel, une méthode paraît à l'heure actuelle, d'après les recherches de nombreux auteurs et d'après notre propre expérience, suffisamment fidèle, facile, rapide, d'exécution technique simple : l'intradermo-réaction au 2,6 dichlorophénol-indophénol (test dit de Rötter).

8° La prophylaxie individuelle, indispensable pour compléter la prophylaxie générale d'ordre collectif (conditionnement de l'air, choix du solvant, mesures médico-légales) suppose donc la constante intervention d'un médecin spécialisé qui, d'une part, recourra aux classiques examens cliniques et surtout hématologiques tous les trois mois par exemple, mais qui, d'autre part, s'appliquera d'abord à l'embauchage, puis au cours du travail, à dépister la carence possible en facteur C, élément primordial de prédisposition et d'aggravation des intoxications benzoliques.

En dehors des décisions d'organisation générale de l'usine (exclusion temporaire ou définitive de l'exposition au benzol et orientation vers un emploi salubre), cette notion, essentielle, de carence, justifie un moyen simple et efficace de prophylaxie : *Le maintien à l'état de saturation en vitamine C des ouvriers exposés*. Pour parvenir à cette fin, le médecin d'usine doit s'attacher à donner des conseils d'hygiène alimentaire aux ouvriers, en collaboration avec leurs délégués, et obtenir, éventuellement, de la direction, la distribution d'acide ascorbique ou d'aliments naturels riches en acide ascorbique et facteurs voisins.

Vu, le Président,

LOEPER

Vu, le Doyen,

TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer,

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

LE BENZOLISME PROFESSIONNEL

AGASSE-LAFONT. — Caractères hématologiques des purpuras toxiques provoqués par le benzène, le benzol et la benzine. (Clinique et Laboratoire, janvier 1934).

AGASSE-LAFONT. — Diagnostic des anémies. (Monde médical, 1^{er} juin 1933).

AGASSE-LAFONT. — Intoxications mortelles par le benzène (Clinique et Laboratoire, décembre 1933).

ARNOLDSON. — Action sur le sang d'une dose unique et minime de benzène. (Le Sang, n° 2, 1938).

AUBERTIN. — Leucémie et benzol. (Monde médical, 15 novembre 1926).

AUBERTIN et collaborateurs. — S. M. H. P., juillet 1932.

BALTHAZARD. — Intoxications par les hydrocarbures. (Traité de Médecine de Roger, Vidal, Tessier, Fasc. VI).

BARTHE. — Les maladies professionnelles évitables et inévitables. (Presse médicale, 6 avril 1938). — L'usine à gaz et les maladies professionnelles. (Pr. méd., 14 mars 1937).

BEDFORD. — Ventilation des usines et ateliers. (Industr. Welf., avril 1937. (Vol. 19, n° 220).

BENECH. — Comptes rendus (S. B., 1878, p. 353).

BERGER-HERMANN. — Contribution à l'étude de l'intoxication au benzol. (Thèse de Strasbourg, 1934).

- BONANO. — Leucopénie expérimentale provoquée par le benzol et anaphylaxie. (Pathologica, 15 mars 1931).
- BORDAS. — Sur la toxicité du benzol et du benzène. (Bull. Soc. de Méd. Lég. de France, mai 1922).
- BORDAS, KOHN-ABREST et CHASSEVANT. — S. M. L. F., juillet 1922.
- BORGAMANO. — Contribution à l'étude de l'intoxication benzénique : Leucémies et benzène. (Th. Lyon, 1928-29).
- BOULIGNAT. — Hémopathies benzoliques. (Th. Paris 1937).
- BRIDGE. — La prévention des maladies dans l'industrie. (The Practitioner, vol. 137, p. 260, 1936).
- BRINDEAU. — Deux cas d'anémie grave chez la femme enceinte par intoxication benzolique. (Soc. méd. Lég., Séance du 12 janvier 1931).
- BROWN. — Appareils de protection respiratoire, masques, etc. (Journ. ind. hyg. tox., vol. 19, n° 2, février 1937).
- CAROZZI. — Benzène. Benzines. Encyclopédie d'Hygiène du travail publiée par le B. I. T., fasc. VIII, Genève 1925.
- CASTELLINO. — Benzolismo professionale. (Rassegna della Previdenza Sociale, n° 5, mai 1934).
- CAVAGLIANO. — La riserva alcalina nel benzolismo cronico sperimentale. (Med. del Lavoro, 30 june 1932).
- CHAMBONET. — Les petits signes du benzénisme. (Journ. de Méd. de Lyon, 20 novembre 1922). (Th. Lyon, 1921-22).
- CHASSEVANT. — Intoxication par les benzènes. (Bull. de la Soc. de Méd. Leg. de France, 1914). — Toxicité du benzène et de quelques hydrocarbures aromatiques analogues. (C. R. Soc. Biol., 1903, p. 1255).
- DASSEN. — Intoxication benzolica cronica. Síndrome hemorrágico de la mucosa respiratoria. (Semana med., july 27, 1933).
- DAUTREBANDE. — Action du benzol sur le système vasomoteur. La syncope adrénalino benzolique. (C. R. Soc. de Biol., 1932, vol. III).

DELAÏUE. — Intoxication chronique par le benzol. (Th. Paris, 1919-20).

DELORE et BORGOMANO. — Leucémie au cours de l'intoxication benzénique. (Journ. de méd. de Lyon, 20 avril 1928).

DÉROBERT. — Un cas mortel d'intoxication benzolique. (Strasbourg médical, juillet 1937).

DÉROBERT. — Le conditionnement de l'air. Actualités scientifiques et industrielles (Hermann, éditeur).

DÉTANG. — Revue générale sur l'empoisonnement par quelques carburants. (Th. Lyon, 1922-23).

DIMMEL. — Zur Klinik der chronischer Benzol vergiftung. (Arch. f. Gewerbe hyg., 4 : 414-464, 1933).

DUMAS. — Intoxication par les produits benzéniques. (Th. Nancy, 1933-34).

DURIEZ. — Les hémopathies benzoliques. (Th. Paris, 1933).

DUSTIN. — Remarques sur les effets carryoclasiques du benzol (C. R. Soc. belge de biol., 27 juin 1931).

DUVOIR. — Rapport au XIII^e Congrès de Médecine Légale de langue française : « Les maladies professionnelles causées par la manipulation des hydrocarbures et de leurs principaux dérivés ».

DUVOIR. — Quelques poisons industriels : Les benzols, les dérivés chlorés et nitrés des hydrocarbures, l'aniline. (Journ. méd. fr., novembre 1928).

DUVOIR. — La prévention des hémopathies benzoliques. (Le Sang, n° 5, 1938).

DUVOIR et POLLET. — L'intolérance en pathologie professionnelle : Soc. de méd. Lég. de France, Séance du 12 avril 1937).

DUVOIR, POLLET, KREIS et GREENE. — Deux cas mortels d'intoxication benzolique professionnelle. (Ann. Méd. Lég., juin 1935).

DUVOIR, POLLET et ARNOLDSON. — La polynévrite benzénique existe-t-elle? (Bull. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 7 mars 1938).

FABRE. — Altérations du sang dans les maladies professionnelles. (Hermann, édit., Paris, 1933).

FALCONER. — Instance of lymphatic leukaemia following benzol poisoning. (American journal of medical Sciences, septembre 1933).

FAURE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — Intoxication benzolique professionnelle, syndrome médullaire fruste. (Soc. méd. hôp. de Paris, 10 novembre 1922).

FEIL. — La question du lait dans les usines. (Pr. méd., 3 avril 1937).

FEIL. — Au sujet des intoxications benzoliques. (Conc. médical, 7 novembre 1937).

FEIL. — Les intoxications professionnelles par la benzine et le benzol. (Presse méd., 28 décembre 1932).

FEIL. — Le benzolisme professionnel. (Presse méd., 21 janvier 1933).

FLEURY. — Les grands problèmes de la toxicologie professionnelle moderne. (Arb. schutz., n° 8, 1937).

FLANDIN et ROBERTI. — Purpura hémorragique mortel dû à une intoxication professionnelle par vapeurs de benzol. (Soc. méd. hôp. Paris, 13 janvier 1922).

GABALDA. — Etude des accidents causés par la benzine. (Th. Paris, 1879).

GLIBERT. — Nombreux cas de benzénisme en Belgique. (La Médecine du travail, mars 1936).

HAUSSER. — Les intoxications professionnelles par les solvants industriels. (Concours médical, 23 janvier 1938).

HAUSSER. — Danger de l'emploi du benzol. Réglementation. (Concours médical, 27 mars 1938).

HAUSSER. — La distribution du lait peut-elle prévenir les maladies professionnelles? (Archives des maladies professionnelles, n° 1, 1938).

HAYHURST, BROWN, KAHN, RICHARD. — Conditionnement de l'air. (J. Amer. Méd. Ass., vol. 109, 27 novembre 1937).

- HEIM DE BALSAC, AGASSE-LAFONT et FEIL. — Le benzolisme professionnel dans l'industrie du caoutchouc. (Presse médicale, 1924, p. 497).
- HEIM DE BALSAC et AGASSE-LAFONT. — Réactions hématiques du benzénisme professionnel. (C. R. de l'Assoc. française pour l'av. des sciences. Congrès de Toulouse, 1910. Acad. de Méd., février 1911).
- HEIM DE BALSAC et AGASSE-LAFONT. — Intoxications mortelles ou de gravité variable, en série, par emploi d'un adhésif solubilisé par le benzène. Indications prophylactiques. (Bull. Acad. méd., 4 juillet 1933).
- HEIM DE BALSAC et AGASSE-LAFOND. — Généralisation des emplois industriels du benzène. Dangers. Précautions nécessaires. (Mouvement Sanitaire, 1934).
- ISRAEL. — Etude clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques et d'une aleucie vraie benzostaphylococcique. (Th. Strasbourg, 1934 et Strasbourg médical, 15 octobre 1934).
- KOHN-ABREST. — Traité de toxicologie. Contrôle chimique de la salubrité de l'air des ateliers. (Pr. méd., 21 juillet 1937).
- KORANYI. — Die beeinflussung der Leukaemia durch. benzol. (Berlin Klin. Woch., XXIX, 1912).
- LAI GNEL-LAVASTINE, LÉVY (R.) et DESOILLE. — Un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication benzénique professionnelle. (Soc. méd. Hôp. de Paris, 20 juillet 1928).
- LAMY, KISSEL et PIERQUIN. — Etude clinique et hématologique de 9 cas d'intoxications professionnelles par le benzol. (Bull. et mém., Soc. méd. Hôp., Paris, 27 juin 1938).
- LAUNOY et LÉVY-BRUHL. — De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les organes hémapoïétiques (C. R. Soc. Biol., 1920, p. 215).
- LAURIAN. — Contribution à l'étude toxicologique du benzène. (Th. pharm., Paris, 1937).
- LEBLOND. — Anémie avec hypoleucie d'origine benzolique. (Laval Méd., janvier 1937).

- LÉVY-BRUHL. — Action leucolytique du benzène. Les applications à la thérapeutique. (Biologie médicale, n° 10, 1921).
- LIGNAC. — Die Benzollenkamie bei Meuschen und Weissen Mäuser. (Klinische Wochenschrift, 21 janvier 1933).
- LOEPER, CHABROL, COTTET et LESURE. — C. R. Soc. Biol., p. 388, 1936).
- MAC-CORD. — Industrial benzol poisoning. (Warthin Ann. vol., p. 39, 1927).
- MARCHAL, MAUREL et PORGE. — Syndrome agranulocytaire avec nécrose, dû à une intoxication professionnelle. (Sang, p. 430, 1937).
- MARTIN. — L'Hydrocarburisme professionnel. Son indemnisation. (Médecine du travail, juillet 1938).
- MAZEL. — L'intoxication par le benzène. (VIII^e Congrès de médecine légale de langue française, mai 1923).
- MERKLEN, GIRY et ISRAEL. — Etude clinique et anatomique d'un cas d'aleucie vraie. (Pr. méd., 6 octobre 1934, et Sang, n° 8, 1934).
- OETTINGER. — A propos de deux cas d'intoxication chronique par le benzol. (Soc. méd. lég., 13 mars 1922).
- OVARY. — Contribution à l'étude des anémies benzoliques professionnelles. (Th. Paris, 1935).
- PAJAUD. — Contribution à l'étude pharmaco-dynamique et toxicologique des benzènes. (Th. Bordeaux, 1906).
- PERRAULT (M.). — Principaux accidents du benzolisme professionnel. (Sc. méd. prat., n° 3, 1939).
- PERRIN, KIESEL et PIERQUIN. — Leucose aiguë benzolique. (Paris médical, 25 juin 1938).
- POLICARD et BERNHEIM. — Documents expérimentaux concernant les variations de la sensibilité à l'action du benzol (Lyon Médical, 31 août 1924).
- POLLET. — Les maladies professionnelles. Leur législation (Maloine, Paris, 1935).

- SABRAZÈS et BIDEAU. — Leucémie myéloïde chronique chez un graisseur de machines. (Gaz. hebd. sc. méd., 20 juin 1937).
- SABRAZÈS et BIDEAU. — Nouveau cas de leucémie benzolique, chez un miroitier. (Gaz. hebd. sc. méd. de Bordeaux, 14 novembre 1937).
- SELLING. — A preliminary report of some cases of purpura hemorrhagia due to benzol poisoning. (John Hopkins Hospital Bulletin, 1910, p. 33, t. XXI).
- SIMONIN. — Considérations toxicologiques et médico-légales sur le benzolisme et le pétrolisme professionnels. (Paris médical, 17 novembre 1934).
- STASSENS. — Benzols, benzines et protection du travail. (Bull. ind. chim. belge (tirage à part), 1937).
- TANON. — L'ingestion de lait pour combattre l'intoxication dans l'industrie du caoutchouc. (Bull. Acad. de méd., Paris, p. 431, 1936).
- TARA. — Le benzénisme larvé chez la femme enceinte et chez les ouvriers de la Région parisienne. (Sang. n° 11, 1937 et n° 12, 1938).
- TELEKY. — Benzol et benzine. (Médecine du travail, juillet 1938).
- TZANCK, DREYFUSS et JAIS. — Hémopathie post-benzolique et leucoblastose médullaire. (Sang. n° 11, 1937).
- TZANCK. — L'intolérance dans la médecine du travail. (Médecine du travail, mars 1938).
- VIGLIANI et GIANNINI. — Détermination des sulfates urinaires dans la prévention du benzolisme. (Rass. méd. ind., t. 8, décembre 1937).
- WEIL (P. E.). — Leucémie post-benzolique. (Bull. et mém. soc. méd. Hôp. de Paris, 15 février 1932).
- WEIL (P. E.). — A propos de l'intoxication benzolique. (Sang. n° 12, 1938).
- WEIL et BENZAQUEN. — Un cas d'anémie aplastique pure d'origine benzolique. (S. F. H., 5 février 1935).

WEIL et BENZAQUEN. — Anémie grave, durable, d'origine benzolique. (Le Sang, n° 3, 1935).

WEIL, PERLÈS et ASCHKENAZY. — Etudes sur le benzolisme latent. (Le Sang, n° 2, 1938).

YANT, SCHRENK, SAYERS. — Journ. ind. Hyg., n° 18, 1936.

BENZOLISME ET VITAMINE C

BOGER et SCHRODER. — La vitamine C dans le traitement des hémorragies graves et de la diathèse hémorragique. (Munch. Med. Woch., n° 35, 1934).

BABONNEIX. — Emploi des vitamines chez le nourrisson. (Gaz. Hôp., 1^{er} avril 1939).

CASTELLINO. — Giorn. ital. Dermato sifilol., 1936-1937.

CATHALA, GRENET, BOLGERT. — Scorbut chez un sujet soumis à une intoxication benzolique professionnelle. (Soc. méd. Hôp. de Paris, 21 décembre 1936).

CODVELLE, SIMONNET et MORNARD. — Presse médicale, 26 novembre 1938.

CORNBLEET, KLEINZ et PACE. — Arch. of derm. and syphilol., août 1936.

FRIEMANN. — Prophylaxie et traitement de l'intoxication chronique par le benzène. (Arbeitsschutz, n° 1, 1938).

FRIEMANN. — Diagnostic de l'intoxication benzolique chronique. (Arch. f. gewerbepath. u. Gewerbehyg., 7, 1936).

GIROUD, LEBLOND, RATSIMAMANGA et RABINOWICZ. — Presse médicale, 7 janvier 1938; Revue de médecine, décembre 1938.

HAGEN. — Métabolisme de la vitamine C et intoxication chronique par le benzène. (Arch. f. gewerbepath. u. gewerbehyg., 17 mai 1938).

HAGEN. — Dépistage précoce et traitement du benzolisme chronique. (Arbeitsschutz, 15 juin 1938 et Reichsarbeitsbl., nr. 17, 1938).

HARRIS et RAY. — *Lancet*, janvier 1935.

LUNEDEI, GIANNONI. — *La vitamina C nella terapia delle diatesi emorragiche*. (*Riv. di clin. med.*, 1935, p. 319).

MEYER. — *Ztschr. f. Vitaminforsch.*, janvier 1937.

PORCHER et STUBENRAUCH. — *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 23 juillet 1938.

PORTNOY et WILKINSON. — *Brit. Med. Journ.*, 12 février 1938.

PORTNOY. — *Nature*, 1937, p. 717.

ROTTER. — *Wien. Klin. Wchnschr.*, février 1938.

UZAN. — *Le médecin chez lui*, 14 juillet 1938.

UZAN. — *Archives hospitalières*, avril 1939.

UZAN. — *Soc. hydr. et clinique méd.*, 5 décembre 1938.

ZOCCOLI et LOMBAPDO. — *Riforma medica*, 1^{er} octobre 1938 et *R. Acc. med. Torino*, 22 juillet 1938.

Table des Matières

INTRODUCTION	11
--------------------	----

PREMIÈRE PARTIE

GENERALITES SUR LE BENZOLISME PROFESSIONNEL

Chapitre premier. — Etude chimique	15
--	----

Chapitre II. — Etude toxicologique	33
--	----

Toxicité des benzols	33
----------------------------	----

Doses toxiques	41
----------------------	----

Extraction et dosage	44
----------------------------	----

Action toxique	49
----------------------	----

Anatomie pathologique	67
-----------------------------	----

Sort des benzols dans l'organisme	72
---	----

Chapitre III. — Etude clinique	76
--------------------------------------	----

Formes cliniques des intoxications benzoliques	77
--	----

Les intoxications aiguës	77
--------------------------------	----

Les intoxications chroniques	79
------------------------------------	----

Evolution. Pronostic	107
----------------------------	-----

Diagnostic	111
------------------	-----

Causes déterminantes du benzolisme profes- sionnel	116
---	-----

Chapitre IV. — Application des études précédentes à la prophylaxie collective du benzolisme profes- sionnel	122
---	-----

DEUXIÈME PARTIE

LE PROBLEME

DES PREDISPOSITIONS INDIVIDUELLES
AU BENZOLISME PROFESSIONNEL

<i>Chapitre premier.</i> — Etude clinique des causes prédisposantes évidentes	133
Influence prédisposante de certains états morbides	134
Facteurs biologiques divers	135
<i>Chapitre II.</i> — Etude critique des hypothèses sur la nature des prédispositions	141
Le sol hématique	141
L'intolérance	144
Benzolisme et carence en vitamine C	148
<i>Chapitre III.</i> — Applications des études précédentes à la prophylaxie individuelle du benzolisme professionnel	163
Dépistage des prédispositions au benzolisme	164
Dépistage du benzolisme latent	176
<i>Chapitre IV.</i> — Etude pratique d'un examen systématique d'usine	182
CONCLUSIONS	187
BIBLIOGRAPHIE	191